Vinícius Borges Cardozo Esteves

Ocorrência de eventos clínicos tardios em pacientes submetidos à revascularização híbrida *versus* cirúrgica do miocárdio mediante a aplicação do escore SYNTAX

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências
Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Esteves, Vinicius Borges Cardozo
Ocorrência de eventos clínicos tardios em
pacientes submetidos à revascularização híbrida versus
cirúrgica do miocárdio mediante a aplicação do
escore SYNTAX / Vinicius Borges Cardozo Esteves. --
São Paulo, 2019.

Tese(doutorado) --Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana
2.Revascularização miocárdica 3.Intervenção coronária
percutânea 4.Ensaio clínico controlado aleatório
5.Mortalidade 6.Revascularização não planejada

USP/FM/DBD-058/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, César e Marcia, pelo apoio incondicional nessa longa jornada da Medicina que me trouxe até este momento tão especial. Todos os valores que carrego hoje são frutos de uma abdicação pessoal dos dois em prol da educação dos filhos.

Às minhas gêmeas, Maria Luiza e Maria Eduarda. Tudo, absolutamente tudo, é feito para e por vocês.

Agradecimentos Especiais

À minha amada irmã Carolina, ao Valmir e aos sobrinhos João Vitor e Bernardo. Obrigado por todo o apoio e carinho ao longo dessa jornada.

Ao Professor Dr. Pedro Alves Lemos Neto, pesquisador e operador por essência, como poucos é capaz de unir as duas funções com excelência. Dono de uma capacidade intelectual ímpar, guiou do início ao fim a execução deste projeto de pesquisa com maestria. Tornou-se minha referência profissional.

À coordenadora de pesquisa Patrícia Pereira, sem ela nada teria evoluído. Profissional extremamente competente e dedicada aos pacientes, aos projetos, aos alunos e comprometida com a Instituição.

Agradecimientos

À Professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, profissional extremamente diferenciada, com uma capacidade assistencial e de produção científica única. Um exemplo a ser seguido na Medicina.

Ao Professor Dr. José Antonio Franchini Ramires. A convivência na Universidade de São Paulo, assim como as discussões em sessões científicas, mudaram meu rumo na forma de enxergar a Cardiologia, tornando-me um profissional mais qualificado.

Ao amigo Professor Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos, gratidão eterna pela oportunidade a mim ofertada em 2012. Profissional incansável e dedicado aos seus, tem sido um dos pilares do meu crescimento profissional.

Ao Professor Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Cirurgião Cardiovascular de excelência, conduziu o estudo de forma brilhante.

Aos colegas do InCor, Dra. Fernanda Seligmann, Dr. Marco Antônio Oliveira e Dr. Stefano Garzon Dias Lemos, pelo companheirismo e dedicação a este projeto de pesquisa.

Aos meus amigos e colegas de profissão no árduo dia a dia da Cardiologia Intervencionista, Dr. Marden André Tebet, Dr. Sérgio Kreimer e Dr. Eduardo Moreira Santos. Durante os últimos anos forneceram respaldo de forma incondicional para que eu pudesse me dedicar a este projeto.

À minha querida Erika, companheira incansável nos últimos anos. Seu apoio e compreensão foram fundamentais para podermos chegar a este momento em paz.

Aos amigos Gustavo Gama e Cleverson Zukowski. Nós nos aproximamos durante a residência médica e hoje construímos algo inseparável. Grato por tê-los por perto.

Ao amigo Professor Dr. Pedro Beraldo, exemplo pessoal e profissional a ser seguido, tenho-o como referência positiva em diversos âmbitos.

Ao Professor Dr. José Mariani Junior, cardiologista intervencionista dos mais qualificados e dedicados à profissão.

Aos meus professores e amigos da Faculdade de Medicina e das residências médicas, por todo o apoio, transmissão de conhecimento e bons momentos ao longo desses últimos anos.

Ao InCor, pelo acolhimento e por me mostrar a grandiosidade dessa instituição de ensino, pesquisa e assistência.

Às funcionárias da Pós-Graduação, sempre solícitas, educadas e competentes ao auxiliar os alunos.

Aos pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo.

A todos que não foram citados, mas contribuíram direta e indiretamente para a elaboração deste projeto de pesquisa.

Epígrafe

*Abre a mente ao que eu te revelo e retém bem o que eu te digo, pois não é ciência ouvir
sem reter o que se escuta.*

Dante Alighieri

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	O Estudo SYNTAX.....	5
1.2	Comparação entre <i>stents</i> farmacológicos de primeira geração e <i>stents</i> farmacológicos de segunda geração.....	8
1.3	O <i>stent Promus Element Plus®</i> eluído com everolímus.....	10
1.4	Procedimento de revascularização miocárdica híbrida – o racional do método.....	11
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Desfecho primário.....	16
2.2	Desfechos secundários.....	16
2.3	Definições das complicações.....	17
3	MÉTODOS.....	31
3.1	Critérios de inclusão.....	33
3.2	Critérios de exclusão.....	34
3.3	Tratamento dos pacientes.....	36
3.3.1	Grupo revascularização miocárdica híbrida.....	38
3.3.2	Grupo revascularização miocárdica convencional.....	40
4	METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	44
5	RESULTADOS.....	46
6	DISCUSSÃO.....	57
7	CONCLUSÃO.....	68
8	ANEXOS.....	70
9	REFERÊNCIAS.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	- Ácido acetilsalicílico
AHA	- <i>American Heart Association</i>
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ARC	- <i>Academic Research Consortium</i>
ATID	- Artéria torácica interna direita
ATIE	- Artéria torácica interna esquerda
AVC	- Acidente vascular cerebral
BARC	- <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BIA	- Balão intra-aórtico
CABG	- <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CATE	- Cineangiocoronariografia
CCS	- <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	- Coronária direita
CEC	- Circulação extracorpórea
CK-MB massa	- Fração MB da creatinofosfoquinase-massa
CK-MB	- Fração MB da creatinofosfoquinase
CPK	- Isoenzimas creatinina quinase
Cr	- Creatinina
CRM	- Cirurgia de revascularização miocárdica
Cx	- Artéria circunflexa
DA	- Artéria descendente anterior
DAC	- Doença arterial coronariana
DAPT	- Dupla antiagregação plaquetária
DCV	- Doenças cardiovasculares
DP	- Desvio padrão
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	- Eletrocardiograma
ESC	- <i>European Society of Cardiology</i>
FA	- Fibrilação atrial
FEVE	- Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FFR	- Reserva de fluxo fracionada
Hb	- Hemoglobina

HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ht	- Hematócrito
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IAPC	- Insuficiência arterial periférica crônica
ICP	- Intervenção coronária percutânea
iECA	- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	- Índice de massa corporal
InCor	- Instituto do Coração
IQ	- Intervalo interquartilico
IRC	- Insuficiência renal crônica
ISC	- Infecção de sítio cirúrgico
LMA	- Área luminal mínima
MIDCAB	- Cirurgia de revascularização miocárdica direta minimamente invasiva (<i>Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass</i>)
NS	- Não significativa
OPCAB	- <i>Off Pump Coronary Artery Bypass</i>
PVS	- Enxertos de veia safena
REDCap	- <i>Research Eletronic Data Capture</i>
RLA	- Revascularização da lesão alvo
RMC	- Revascularização do miocárdio
RMH	- Revascularização miocárdica híbrida
RVA	- Revascularização do vaso alvo
STS	- <i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde
SYNTAX	- <i>Synergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery</i>
TCE	- Tronco de coronária esquerda
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USIC	- Ultrassom intracoronário
UTI	- Unidade de terapia intensiva

	Pág.
Tabela 1. Resultados do estudo SYNTAX.....	7
Tabela 2. Metas terapêuticas.....	43
Tabela 3. Características demográficas, clínicas e laboratoriais.....	50
Tabela 4. Características dos procedimentos cirúrgicos.....	52
Tabela 5. Características da intervenção coronária percutânea.....	54
Tabela 6. Desfechos clínicos.....	56
Tabela 7. Características dos procedimentos de revascularização miocárdica híbrida.....	62

	Pág.
Figura 1. Fluxograma do estudo	47

Esteves VBC. *Ocorrência de eventos clínicos tardios em pacientes submetidos à revascularização híbrida versus cirúrgica do miocárdio mediante a aplicação do escore SYNTAX* [tese]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introdução: A abordagem terapêutica da doença coronária multiarterial é possível por meio da aplicação de farmacologia dedicada em associação à revascularização miocárdica, seja por meio de intervenção coronária percutânea ou de cirurgia. Visando a reduzir os maiores limitantes destas duas estratégias, surge como alternativa o procedimento de revascularização híbrida, que objetiva combinar o que cada uma das técnicas tradicionais mais oferece em relação a benefícios para os pacientes. **Objetivos:** Avaliar a segurança e a eficácia da revascularização híbrida quando comparada à cirurgia convencional por meio da aferição da ocorrência da taxa de eventos cardiovasculares adversos compostos, como mortalidade global, infarto agudo do miocárdio, revascularização não programada e acidente vascular cerebral ao término de dois anos de acompanhamento clínico. **Metodologia:** Estudo piloto, prospectivo, unicêntrico e randomizado, que visa à inclusão de 60 pacientes, na proporção 2:1 para revascularização miocárdica híbrida ou convencional. Anatomicamente, os pacientes devem exibir acometimento coronariano triarterial e escore SYNTAX de valor intermediário a alto (>22), além de consenso do time cardíaco de que ambas as estratégias, cirúrgica ou percutânea, sejam viáveis para o tratamento. **Resultados:** Entre agosto de 2014 e outubro de 2018 foram incluídos 60 pacientes no estudo, sendo 40 no grupo híbrido e 20, no grupo controle, com período de acompanhamento clínico médio de 802 ± 500 dias. As características clínicas e demográficas da população foram semelhantes entre os grupos. O escore SYNTAX foi de $29,0 \pm 4,3$ no grupo cirurgia convencional e de $28,3 \pm 4,7$ no grupo híbrido ($p = 0,60$). A taxa total de eventos cardiovasculares adversos ao final de dois anos foi de 19,3% no grupo híbrido e de 5,9% no grupo controle, com incidência de mortalidade global (5,0% vs. 0%), infarto agudo do miocárdio (12,5% vs. 5,9%) e revascularização não programada (14,5% vs. 5,9%), sem diferença

estatisticamente significativa. **Conclusões:** Nesse estudo piloto, a revascularização miocárdica híbrida mostrou-se factível porém associada a taxas crescentes de eventos cardiovasculares adversos ao longo de 2 anos de seguimento, ao passo que o grupo controle, tratado com cirurgia tradicional, mostrou-se com baixa incidência de complicações maiores no mesmo período. Esses resultados sugerem a necessidade de futuros estudos que visem otimizar e melhor avaliar o desempenho clínico da abordagem híbrida de revascularização miocárdica.

Descritores: doença da artéria coronariana; revascularização miocárdica; intervenção coronária percutânea; ensaio clínico controlado aleatório; mortalidade; revascularização não planejada.

Summary

Esteves VBC. *Occurrence of late clinical events in patients submitted to hybrid versus surgical myocardial revascularization using the SYNTAX score* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention with drug eluting stents are the standard invasive strategies treatments for coronary artery disease. Hybrid myocardial revascularization merges the benefits of surgical approach with the advantages of state of the art percutaneous coronary intervention with second-generation drug eluting stents.

Objective: This study aims to assess the long term safety and efficacy of hybrid procedures in comparison with traditional coronary artery bypass grafting regarding the combined end point rate of all cause death, acute myocardial infarction, unplanned revascularization and stroke at the end of 2 years of follow up.

Methods: Pilot, prospective, randomized, single center trial enrolling 60 patients with multivessel coronary artery disease. Following diagnostic angiography demonstrating significant multivessel coronary disease (SYNTAX Score > 22) and consensus of the heart team, patients were consented and randomized 2:1 to hybrid treatment or conventional coronary artery bypass grafting. All patients were evaluated by the composite measure of major adverse cardiovascular events, defined as all cause death, myocardial infarction, stroke or unplanned revascularization.

Results: From August 2014 to October 2018, 60 patients were enrolled with a mean follow-up of 802 ± 500 days. Clinical characteristics were similar between groups. The mean SYNTAX Score was 29.0 ± 4.3 at the control group and 28.3 ± 4.7 at the hybrid group ($p=0.60$). The total event rate was 19.3% at the hybrid group and 5.9% at the surgical group ($p=0.35$), with incidences of all-cause death (5.0% vs. 0%), acute myocardial infarction (12.5% vs. 5.9%) and unplanned revascularization (14.5% vs. 5.9%), not statistically different.

Conclusions: In this trial, hybrid myocardial revascularization was feasible, but associated with increasing rates of major adverse cardiovascular events during 2 years of clinical follow up, while the control group treated with conventional surgery presented with low rates of

complications during the same period. The small sample number does not provide precision for the analysis and the results warrant careful attention in future clinical trials.

Descriptors: Coronary Artery Disease; Myocardial Revascularization; Percutaneous Coronary Intervention; Randomized Clinical Trial; Mortality; Unplanned Revascularization.

1 Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) representa, atualmente, a principal causa mundial de mortalidade, estimando que se ampliará ao longo dos anos. Isto se deve a sua etiologia multifatorial, mas sobretudo ao envelhecimento da população, à prevalência de obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, bem como ao aumento de fatores de risco na população mais jovem.¹

O tratamento da DAC multiarterial é complexo e dispõe de algumas opções terapêuticas, que variam desde o tratamento farmacológico exclusivo, até sua associação às terapias de revascularização miocárdica, como a intervenção coronariana percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).

A técnica cirúrgica foi introduzida como tratamento para a doença arterial coronária em 1968 e, progressivamente, utilizada de forma rotineira em todo o mundo.² Ao longo dos anos, desenvolveu-se de forma substancial com a incorporação de novas técnicas e experiência clínica acumulada, sendo, hoje, considerada a principal terapia disponível para pacientes multiarteriais, sobretudo diabéticos e os de alta complexidade anatômica³. Entretanto, apesar dos avanços recentes nas técnicas cirúrgicas, na proteção miocárdica e na circulação extracorpórea (CEC), a CRM ainda está associada a significativas taxas de morbidade e mortalidade.⁴⁻⁶

Na tentativa de diminuir a morbimortalidade associada à CRM, algumas técnicas foram desenvolvidas. Um destes grandes avanços foi o

uso da artéria torácica interna esquerda (ATIE) na revascularização miocárdica, a qual se mostrou um enxerto mais duradouro que a veia safena e, conseqüentemente, trouxe maiores taxas de patência em longo prazo e maiores benefícios aos pacientes operados.⁷ Outros avanços foram a realização da revascularização do miocárdio sem o auxílio da CEC⁸ e por miniacesso⁹, diminuindo o trauma provocado pela cirurgia. Estudos demonstram que cirurgias sem circulação extracorpórea estão associadas a menor morbidade e mortalidade inicial, com menores taxas de fibrilação atrial, transfusão sanguínea e tempo de intubação em comparação com a abordagem convencional¹⁰⁻¹², já que a CEC tem sido implicada como a principal causa de resultados clínicos adversos. Entretanto, em médio prazo, estudos angiográficos têm mostrado piores taxas de patência das anastomoses coronárias quando realizadas sem circulação extracorpórea, sobretudo quando relacionadas à região lateral e inferior do ventrículo esquerdo.¹³ Por outro lado, o interesse na revascularização miocárdica minimamente invasiva tem aumentado nos últimos anos, na tentativa de diminuir o trauma cirúrgico e manter os bons resultados alcançados ao longo do tempo.

Apesar das progressivas melhorias nas técnicas cirúrgicas, a partir do desenvolvimento da cardiologia intervencionista e do surgimento da ICP, o tratamento da DAC foi modificado consideravelmente nas últimas décadas. Impulsionada por seu rápido progresso, desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas a dispositivos, incorporação de medicamentos mais potentes e associada à experiência adquirida ao longo dos anos, a ICP passou a ser uma das estratégias de escolha para o tratamento desses

pacientes, com maior taxa de segurança e eficácia equivalente, quando comparada à revascularização cirúrgica.¹⁴⁻¹⁶ Seus comprovados benefícios têm expandido a indicação da ICP para pacientes com doença aterosclerótica multiarterial, anteriormente tratados apenas por meio da CRM.^{17,18}

Os dois tratamentos disponíveis para a obtenção da revascularização do miocárdio exibem método e abordagem distintos, um de acesso percutâneo e endoluminal, de menor invasão, e o outro, cirúrgico, requerendo a esternotomia de extensão variável. Ambos sofreram diversos aprimoramentos técnicos ao longo dos últimos trinta anos. Desta forma, na ICP, do cateter balão ao advento dos *stents* coronários farmacológicos, dispositivos construídos a partir de diversas ligas distintas de metal e eluidores de fármacos antiproliferativos; e na cirurgia, pelo fato de valorizar o uso de enxertos arteriais, aplicar incisões menores e não utilizar CEC em pacientes selecionados.

Apesar de serem métodos de aplicação distintos, ambos foram cotejados por meio de ensaios clínicos controlados. Os resultados tardios sinalizam vantagem significativa para a prescrição da CRM em pacientes triarteriais, portadores de estenoses localizadas no tronco de coronária esquerda, associação com oclusões crônicas, evidência de disfunção contrátil do ventrículo esquerdo, sendo os resultados mais impactantes observados em diabéticos.¹⁹

No entanto, a incorporação dos *stents* farmacológicos, com redução expressiva das taxas de reestenose e, conseqüentemente, da necessidade de repetição de procedimentos tardios, promoveu maior durabilidade à

técnica percutânea. Uma metanálise com 44 estudos (10.342 pacientes) comparou os resultados tardios de pacientes submetidos à ICP com *stents* não farmacológicos e com *stents* farmacológicos. A taxa de repetição de procedimentos de revascularização tardios foi significativamente menor naqueles submetidos ao implante de *stents* farmacológicos *versus* não farmacológicos, em 6 meses, 12 meses, 2 anos e 3 anos, com uma tendência à diminuição do risco da ocorrência de mortalidade tardia e IAM.²⁰

1.1 O Estudo SYNTAX

O estudo *Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery* SYNTAX²¹ comparou a revascularização miocárdica por meio da aplicação da ICP, utilizando o implante do *stent* farmacológico de primeira geração eluído com paclitaxel Taxus® (Boston Scientific, Massachusetts, USA), *versus* a CRM no tratamento de pacientes não selecionados, portadores de DAC, com ou sem estenose localizada no TCE. O objetivo deste ensaio foi a análise da ocorrência de eventos cardiovasculares graves ao final de cinco anos de seguimento.

Este ensaio foi realizado em 85 centros médicos europeus e norte-americanos, reunindo 1.800 pacientes. Aproximadamente dois terços destes apresentavam estenose nos três vasos coronários epicárdicos principais, sem evidência de obstrução severa localizada no TCE.

Ao final de cinco anos de seguimento clínico, a ICP evidenciou resultados equivalentes à CRM em relação à taxa global de mortalidade

(13,9% vs. 11,4%; $p=0,10$) e AVC (2,4% vs. 3,7%; $p=0,09$). No entanto, analisando os demais desfechos clínicos, a ICP demonstrou ser inferior à técnica cirúrgica referente à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (37,3% vs. 26,9%; $p<0,0001$), IAM (9,7% vs. 3,8%; $p<0,0001$) e nova revascularização da lesão alvo (25,9% vs. 13,7%; $p<0,0001$).

Uma análise ainda mais detalhada dos resultados após cinco anos do estudo SYNTAX mostrou que o maior benefício da CRM sobre a ICP devia-se, principalmente, ao subgrupo de pacientes com DAC anatomicamente complexa. A partir dessa observação, os pacientes foram classificados de acordo com o escore SYNTAX, que quantifica a complexidade da anatomia coronariana sob o ponto de vista intervencionista em três categorias distintas: SYNTAX escore baixo (entre 0 e 22), com risco semelhante de eventos adversos entre CRM e ICP, apenas com tendência a maior índice de reintervenção no grupo tratado com ICP; SYNTAX escore intermediário (entre 23 e 32), associado a redução no risco de eventos adversos, favorecendo a CRM, principalmente relacionados à diminuição de IAM e reintervenção; SYNTAX escore alto (≥ 33), associado com diminuição significativa de eventos com a CRM, incluindo mortalidade. Os dados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados do Estudo SYNTAX

	CRM (n)	ICP (n)	Risco relativo (IC 95%)	p
SYNTAX (0-22)	275	299		
ECAM	74 (28,6%)	94 (32,1%)	1,13(0,83-1,53%)	0,43
Morte/IAM/AVC	39 (14,9%)	47 (16,1%)	1,05 (0,69-1,61)	0,81
Mortalidade global	26(10,1%)	26 (8,9%)	0,88 (0,51-1,51)	0,64
Morte cardíaca	10 (3,8%)	14 (4,8%)	1,24 (0,55-2,80)	0,60
AVC	10 (4,0%)	5 (1,8%)	0,43 (0,15-1,26)	0,11
IAM	11 (4,2%)	22 (7,8%)	1,79 (0,87-3,70)	0,11
RLA	41 (16,9%)	66 (23,0%)	1,46 (0,99-2,16)	0,056
SYNTAX (23-32)	300	310		
ECAM	72 (25,8%)	110(36,0%)	1,50 (1,11-2,01)	0,008
Morte/IAM/AVC	50 (18%)	63 (20,7%)	1,17 (0,80-1,69)	0,42
Mortalidade global	35 (12,7%)	42 (13,8%)	1,10 (0,70-1,72)	0,68
Morte cardíaca	19 (7,1%)	26 (8,8%)	1,25 (0,69-2,26)	0,45
AVC	10 (3,6%)	6 (2%)	0,55 (0,20-1,53)	0,25
IAM	10 (3,6%)	33 (11,2%)	3,11 (1,53-6,31)	0,0009
RLA	34 (12,7%)	70 (24,1%)	2,03 (1,35-3,06)	0,0005
SYNTAX ≥ 33	315	290		
ECAM	80 (26,8%)	126(44,0%)	1,89 (1,43-2,50)	<0,0001
Morte/IAM/AVC	51 (17,1%)	75 (26,1%)	1,63 (1,14-2,32)	0,007
Mortalidade global	33 (11,4%)	55 (19,2%)	1,84 (1,19-2,83)	0,005
Morte cardíaca	14 (4,9%)	38 (13,6%)	2,99 (1,62-5,52)	0,0002
AVC	11 (3,7%)	9 (3,5%)	0,89 (0,37-2,16)	0,8
IAM	12 (3,9%)	28 (10,1%)	2,57 (1,31-5,06)	0,004
RLA	35 (12,1%)	83 (30,9%)	2,86 (1,93-4,25)	<0,0001

ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores, composto de morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização da lesão alvo; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; RLA = revascularização da lesão alvo.

Portanto, os dados obtidos a partir do estudo SYNTAX mostram que o tratamento da DAC com CRM é, em geral, superior em termos de segurança e eficácia ao tratamento com ICP com *stents* farmacológicos. É importante ressaltar que esses benefícios aumentam à medida que se eleva, em paralelo, a complexidade anatômica angiográfica do paciente. Entretanto, deve ser enfatizado que estas análises de subgrupo foram *post-hoc*, não estavam pré-determinadas, portanto, não tinham poder estatístico, devendo ser consideradas, apenas, como geradoras de hipóteses.

1.2 Comparação entre *stents* farmacológicos de primeira geração e *stents* farmacológicos de segunda geração

O estudo SYNTAX utilizou o *stent* farmacológico de primeira geração Taxus®, eluidor de paclitaxel envolvido em um polímero durável, em pacientes selecionados para o tratamento percutâneo. No entanto, essa geração de dispositivos foi amplamente questionada sobre seus desfechos tardios, no que se refere à eficácia, principalmente, em relação à segurança.

Referente aos desfechos de eficácia, uma metanálise publicada em 2012 com mais de 117 mil pacientes comparou os diversos tipos de *stents* farmacológicos de segunda geração com os *stents* Taxus® e Cypher® (Cordis, Johnson & Johnson, Miami, USA)²². Os resultados evidenciaram superioridade em relação às taxas de revascularização do vaso alvo e da lesão alvo dos *stents* com eluição de everolímus quando comparados aos

stents com eluição de paclitaxel (RR 0,60, IC 95% 0,46–0,78) e (RR 0,53, IC 95% 0,38–0,73), respectivamente.

A primeira geração de *stents* farmacológicos apresentou, em estudos clínicos, taxas consideravelmente elevadas de trombose aguda, subaguda e muito tardia (ocorridas após um ano do implante), levantando importantes questionamentos sobre sua segurança. As possíveis causas para a ocorrência desses desfechos são má aposição tardia adquirida com remodelamento positivo da parede arterial, disfunção endotelial, fratura tardia das hastes e hipersensibilidade aos compostos poliméricos.

Visando à alteração desse panorama, a segunda geração dos *stents* farmacológicos foi elaborada com mudanças nos compostos de suas ligas metálicas das plataformas, drogas antiproliferativas análogas com maior potência e polímeros mais biocompatíveis ou, até mesmo, bioabsorvíveis.

Metanálise com mais de 50 mil pacientes publicada por Palmerini e cols. evidenciou menores taxas de trombose definitiva dos *stents* farmacológicos de segunda geração, quando comparados aos *stents* não farmacológicos e aos *stents* farmacológicos de primeira geração²³. Ao final de um e dois anos, em relação à ocorrência de trombose, os *stents* com eluição de everolímus apresentaram melhores resultados em relação ao Taxus®, com RR 0,28 (IC 95% 0,16–0,48) e RR 0,34 (IC 95% 0,19–0,62), respectivamente.

1.3 O *stent Promus Element Plus®* eluído com everolímus

Inovações tecnológicas relacionadas aos *stents* farmacológicos permitiram avanços nos resultados das intervenções coronárias percutâneas em pacientes com as mais variadas apresentações anatômicas e angiográficas.

O conceito de dispositivo ideal aplicado aos *stents* coronários deve englobar uma série de fatores básicos, entre eles: estrutura metálica fina, permitindo maior navegabilidade pela árvore coronariana e, conseqüentemente, atingir o ponto de implante do dispositivo em cenários angiográficos complexos; radiopacidade para melhor visualização durante o implante; força radial para adequada expansão das hastes; retração mínima; eluição de droga com alto poder antiproliferativo; polímero com menor capacidade de induzir reações inflamatórias no endotélio e, conseqüentemente, menores taxas de hiperplasia neointimal.

O *stent Promus Element Plus®* (Boston Scientific, Massachusetts, USA) apresenta praticamente todas as características acima citadas, além de ter sido testado em estudos controlados, evidenciando altas taxas de segurança (representada por baixas taxas de trombose) e eficácia, com bons resultados relacionados à patência do vaso alvo.

A liga de cromo-platina é reconhecida por sua biocompatibilidade, estabilidade química e resistência à corrosão, além de ter sido incorporada com sucesso em dispositivos implantáveis como *stents* vasculares e eletrodos. A espessura da malha metálica do *Promus Element Plus®* é de

0,081 mm, enquanto plataformas de antigas gerações e com outros tipos de liga apresentavam espessuras entre 0,097 mm e 0,140 mm.

O fármaco aplicado no *stent* é o everolímus (dosagem de 1,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), análogo do sirolímus e amplamente testado em relação à eficácia e segurança em diversos estudos na primeira geração do *stent Promus/Xience V®* (Abbott, Illinois, USA). O polímero de n-butilmetacrilato possui espessura de 7 μm e se encarrega de distribuir de forma homogênea e liberar a droga em tempo adequado para conter a hiperplasia neointimal.

1.4 Procedimento de revascularização miocárdica híbrida – o racional do método

Mesmo com todo o avanço tecnológico da cirurgia cardíaca, e principalmente da cardiologia intervencionista nas últimas décadas, ambos os métodos possuem limitações já citadas, sobretudo relacionadas a comorbidades clínicas e características angiográficas dos pacientes.

Neste sentido, uma abordagem em equipe multidisciplinar, que combine as melhores ferramentas disponíveis em ambos os procedimentos, surge como alternativa para pacientes com acometimento multiarterial. A anastomose da ATIE com a artéria descendente anterior (DA) exhibe durabilidade tardia elevada e está associada à melhora de sobrevida dos pacientes, o que não pode ser comprovado com enxertos venosos em outros territórios coronarianos. A possibilidade de realizar esse tipo de enxerto por meio de minitoracotomia sem a utilização de CEC pode diminuir a incidência

de complicações no pós-operatório e, conseqüentemente, as taxas de morbimortalidade cirúrgica. Em associação a esse procedimento, o estagiamento da revascularização miocárdica por via percutânea, pela utilização de *stents* farmacológicos de segunda geração nos territórios das artérias circunflexa (CX) e coronária direita (CD), traria benefícios com redução das complicações inerentes a um procedimento cirúrgico a céu aberto, além de redução nas taxas de revascularização das lesões alvo.

A finalidade seria minimizar o trauma cirúrgico, mas manter os benefícios do enxerto ATIE-DA em longo prazo, além de ofertar ao paciente a revascularização dos demais territórios coronários com *stents* farmacológicos de segunda geração, com altas taxas de segurança e eficácia comprovadas por meio de metanálises. Essa abordagem conjunta tem sido denominada de procedimento híbrido ou revascularização miocárdica híbrida (RMH).²⁴

A RMH foi inicialmente proposta em 1996, com revascularização cirúrgica da artéria DA com a ATIE sem CEC, associada à ICP das outras artérias coronárias com lesões.²⁵ Este procedimento híbrido, que visa a beneficiar os pacientes com doença coronária multiarterial, tem sido pouco estudado; atualmente, a maioria dos pacientes são tratados apenas por uma das abordagens (CRM ou ICP). O pouco entusiasmo pelo procedimento híbrido foi decorrente do aparecimento, na época de seu início, do conceito de cirurgia minimamente invasiva que, pelo auxílio de novas técnicas e instrumental específico, tornou possível a CRM completa sem CEC de pacientes com doença coronária multiarterial^{26,27,28}. A expectativa era

reproduzir, sem CEC e com menor agressão cirúrgica, os bons resultados da CRM tradicional.

No momento atual, diante da tecnologia vigente, é possível caracterizar as limitações pertinentes a cada um destes métodos de revascularização do miocárdio.

A ICP enfrenta dificuldades perante as estenoses localizadas no TCE, quando do comprometimento severo da bifurcação ou trifurcação distal, na evidência de oclusões crônicas não recanalizadas e de longos segmentos de ateromatose proximal associado à calcificação maciça (superior a 40 mm de comprimento), dificuldades que se potencializam em diabéticos.

A CRM exhibe resultados inferiores à ICP relacionados a sua maior morbimortalidade, principalmente para ocorrência de AVC pós-operatório, e tecnicamente não promove resultados exitosos diante de pacientes portadores de ateromatose severa de localização epicárdica medial ou distal, diâmetro de referência do vaso alvo inferior a 2,5 mm, assim como da incapacidade de ofertar mais de dois enxertos arteriais no processo de revascularização, demandando utilização de enxertos venosos, de durabilidade inferior já comprovada.

Diante destas evidências, a RMH poderá promover ao paciente portador da DAC multiarterial o acesso às vantagens de ambos os métodos, evitando as dificuldades principais já elencadas.

A RMH tem como modelo teórico unir os tratamentos desenvolvidos nos laboratórios de hemodinâmica (ICP) com aqueles realizados exclusivamente no ambiente cirúrgico (CRM), extraindo o melhor de cada

terapia disponível para oferecer menor trauma cirúrgico e maior benefício, com revascularização completa, aos pacientes portadores de doença aterosclerótica coronária multiarterial. Os benefícios esperados estão relacionados a procedimentos seguros, menos invasivos e com menor morbimortalidade inicial, associados à redução de eventos cardiovasculares e melhor qualidade de vida em médio e longo prazo.

Existem limitados dados na literatura relacionados à técnica de revascularização híbrida, na maioria provenientes de estudos observacionais, análises retrospectivas ou envolvendo pequeno número de pacientes. Gasior e cols²⁹ trazem a única publicação randomizada disponível na literatura (2014), com 200 pacientes e uma sobrevida livre de eventos (morte, IAM, AVC, necessidade de nova revascularização e sangramento maior) de 89% ao final de doze meses. A viabilidade da técnica híbrida, caracterizada por realização da terapêutica proposta, foi de 93,9%, e a análise isolada de eventos, ao término do período de acompanhamento, quando comparados com a cirurgia convencional, não demonstrou diferença significativa na taxa de morte (2% vs. 2,9%), IAM (6,1% vs. 3,9%), revascularização da lesão alvo (2% vs. 0%) ou sangramento maior (2% vs. 2%). Duas revisões sobre o tema não foram capazes de demonstrar a superioridade da RMH sobre a CRM; no entanto, a sobrevida livre de eventos foi maior no grupo convencional à custa de maiores taxas de revascularização da lesão alvo no grupo híbrido^{30,31}. As Sociedades Europeia e Americana de Cardiologia, por meio de suas diretrizes sobre revascularização miocárdica, recomendam como IIb B a RMH, apenas em pacientes selecionados e em centros com experiência na técnica^{32,33}.

2 Objetivos

Neste estudo objetivamos avaliar o desempenho tardio da estratégia de revascularização híbrida, em comparação a cirurgia de revascularização miocárdica.

2.1 Desfecho primário

Incidência de, pelo menos, um evento cardiovascular adverso maior ao final de dois anos de seguimento, definido como mortalidade global, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização não programada.

2.2 Desfechos secundários

- Incidência de cada um dos eventos cardiovasculares adversos maiores descritos no desfecho primário, analisados individualmente, em dois anos:
 - Mortalidade global.
 - Infarto agudo do miocárdio.
 - Acidente vascular cerebral.
 - Revascularização não programada.

- Causa de morte (cardíaca vs. não cardíaca).
- Incidência de complicações periprocedimento e pós-procedimento.
- Tempo de hospitalização.
- Frequência de revascularização completa.
- Incidência de trombose de *stent* e de oclusão sintomática de enxerto.
- Complicações hemorrágicas.

2.3 Definições das complicações

Mortalidade global ³⁴: morte durante a internação para o procedimento ou morte ocorrida por qualquer causa após a alta hospitalar, em dois anos após o procedimento. A causa da morte será atribuída como cardiovascular, não cardiovascular ou indeterminada.

- Morte por causa cardiovascular: a morte cardiovascular inclui morte súbita, morte por IAM, morte por insuficiência cardíaca, morte por AVC, morte por outras causas cardiovasculares e morte por sangramento.

a) Morte cardíaca súbita: refere-se àquela que ocorre de forma inesperada, incluindo a:

- I. Testemunhada e instantânea, sem novos sintomas ou agravamento.
- II. Testemunhada e sessenta minutos após o início de novo ou agravamento dos sintomas cardíacos.
- III. Testemunhada e atribuída a uma arritmia identificada (por exemplo, capturada em uma gravação de eletrocardiograma ou testemunhada em monitor

ou por médico).

IV. Paciente em parada cardíaca e ressuscitação sem sucesso.

V. Paciente reanimado com sucesso a partir de parada cardíaca, mas que vai a óbito sem a identificação de uma etiologia não cardíaca (síndrome pós-parada cardíaca).

VI. Morte sem testemunhas (informações sobre o estado clínico do paciente antes da morte devem ser fornecidas, se disponíveis).

b) Morte por infarto agudo do miocárdio: refere-se a um IAM que conduz inexoravelmente à morte, geralmente em trinta dias. Morte por sequelas conhecidas do IAM, incluindo complicações mecânicas, arritmias e, ou falência cardíaca, assim como morte resultante de um procedimento para o tratamento de isquemia miocárdica ou para tratar uma complicação resultante de infarto do miocárdio devem ser consideradas mortes devido ao IAM.

NOTA: Mortes decorrentes do IAM, como consequência direta de investigação, processo, operação cardiovascular, devem ser classificadas como morte por outra causa cardiovascular.

c) Morte por insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico: refere-se à que ocorre no contexto de agravamento dos sintomas e, ou sinais de insuficiência cardíaca, sem evidência de outra causa. O choque cardiogênico é definido como pressão arterial sistólica <90 mmHg por mais de uma hora, não responsivo à reposição volêmica e, ou correção da frequência cardíaca, atribuído à disfunção cardíaca e associado a sinais de hipoperfusão de órgãos alvo sistêmicos.

d) Morte por acidente vascular cerebral (hemorragia intracraniana ou acidente vascular cerebral não hemorrágico): refere-se a um AVC ou a uma complicação

de AVC que leva inexoravelmente à morte, geralmente trinta dias após a suspeita do evento.

e) Morte por outras causas cardiovasculares: decorrente de uma causa cardiovascular não incluída nas categorias acima (por exemplo, arritmia, embolia pulmonar, intervenção cardiovascular, ruptura de aneurisma da aorta ou doença arterial periférica). Complicações fatais de cirurgia de revascularização miocárdica ou ICP, mesmo que a princípio seja "não cardiovascular", devem ser classificadas como mortes cardiovasculares.

f) Morte por sangramento: refere-se à hemorragia fatal ou hemorragia que contribui para a morte, com as classificações:

i. Hemorragia fatal: a morte em que um evento de sangramento leva diretamente a óbito em sete dias. Exemplos de hemorragias fatais incluem hemorragia intracraniana, que leva à hérnia cerebral e morte em vinte e quatro horas ou hemorragia gastrointestinal maciça que resulta em choque, colapso hemodinâmico e morte.

ii. Hemorragia que contribui para a morte: a morte em que um evento de sangramento é parte de uma cadeia causal de eventos médicos que finalmente leva a óbito em trinta dias, mas o sangramento não é direta e, ou imediatamente relacionado com a morte do paciente. Um exemplo de sangramento que contribui para a morte é um grande sangramento retroperitoneal que leva à drenagem cirúrgica e subsequente desenvolvimento de um abscesso na área de sangramento, que leva à sepse, insuficiência de múltiplos órgãos e à morte, dez dias após o início do sangramento.

- Morte por causa não cardiovascular: é definida como qualquer óbito não decorrente de morte cardíaca ou morte vascular. As categorias incluem, mas

não estão limitadas a:

- a. causas pulmonares.
- b. causas renais.
- c. causas gastrointestinais.
- d. causas infecciosas (incluindo sepse).
- e. causas não infecciosas, por exemplo, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS).
- f. neoplasia maligna.
- g. acidente, trauma.
- h. suicídio.
- i. insuficiência de órgãos não cardiovasculares (por exemplo, insuficiência hepática).
- j. cirurgia não cardiovascular.

- Morte por causa indeterminada: refere-se àquela não atribuível às categorias anteriores de morte cardiovascular ou a causas não cardiovasculares.

NOTA: Para este ensaio todas as mortes com causas indeterminadas foram incluídas na categoria cardiovascular.

Infarto agudo do miocárdio: todos os infartos do miocárdio ocorridos serão classificados conforme definido abaixo:

- Tipo 1: Infarto espontâneo, relacionado à isquemia causada por um evento coronariano primário, aterotrombótico.
- Tipo 2: Infarto secundário, causado por aumento da demanda ou redução da oferta de oxigênio ao miocárdio, como em espasmo coronário, embolia coronária, anemia, arritmia, etc.

- Tipo 3: Morte súbita de possível causa coronária, porém ocorrendo antes da coleta possível de amostra de sangue ou antes de tempo hábil para a elevação de marcadores séricos.
- Tipo 4a: Infarto relacionado à intervenção coronária percutânea.
- Tipo 4b: Infarto relacionado à trombose de *stent*.
- Tipo 5: Infarto relacionado à revascularização cirúrgica do miocárdio.

Os seguintes critérios diagnósticos serão aplicados para identificar a ocorrência de infarto:

I. Marcadores bioquímicos:

- Preferencialmente troponina I ou T (ideal) ou CK-MB.
- Nível de aumento:
 - Tipos 1, 2, ou 4b: pico > percentil 99 para o *kit* utilizado
 - Tipo 4a: pico 5X > percentil 99 para o *kit* utilizado
 - Tipo 5: pico 10X > percentil 99 para o *kit* utilizado
 - -Tipo 3: por definição, não há elevação detectada
- Evolução do marcador: é necessária a demonstração de curva típica de elevação e queda dos marcadores. Para pacientes com admissão tardia (p.e. > 24 horas), a ascensão da curva enzimática pode ser perdida, mas seu decréscimo deve ser documentado.

II. A ocorrência de infarto do miocárdico durante o seguimento clínico poderá ser diagnosticada retrospectivamente em pacientes sem documentação bioquímica de infarto, de acordo com os seguintes critérios:

- Nova onda Q $\geq 0,02$ s ou QS em V2 e V3.
- Nova onda Q $\geq 0,03$ s + $\geq 0,1$ mV ou QS em I, II, aVL, aVF, ou V4-V6, em duas ou mais derivações contíguas.

- Nova onda R ≥ 0.04 s + R>S em V1-V2 com onda T positiva concordante, na ausência de defeito de condução.

Acidente vascular cerebral: definido como o aparecimento rápido de um novo déficit neurológico persistente, atribuído à obstrução do fluxo de sangue cerebral e, ou hemorragia cerebral, sem relação com outras causas não vasculares (por exemplo, traumatismo, tumores ou infecção). Os estudos de imagem disponíveis serão considerados para confirmar a impressão clínica e determinar se existe uma lesão compatível com um AVC agudo. O AVC será classificado como isquêmico, hemorrágico ou indeterminado.

Para o diagnóstico de AVC, devem ser cumpridos os quatro critérios:

I. Rápido início de um déficit neurológico focal, global com, pelo menos, uma das seguintes características:

- Mudança no nível de consciência.
- Hemiparesia, hemiplegia.
- Dormência ou perda sensorial afetando um dos lados do corpo.
- Disfasia, afasia.
- Hemianopsia (perda de metade do campo de visão de um dos olhos).
- Amaurose fugaz (perda total, parcial transitória da visão de um olho).
- Outro novo sinal neurológico(s), sintoma(s) de acordo com AVC.

NOTA: Se o período de início é incerto, a hipótese diagnóstica de AVC pode ser apropriada, desde que não exista outra causa plausível para a apresentação clínica.

II. Duração de um déficit neurológico focal, global ≥ 24 horas ou <24 horas, se qualquer uma das seguintes condições estiver presente:

II.a. Pelo menos uma das seguintes intervenções terapêuticas:

- Farmacológica (isto é, a administração da droga trombolítica).
- Não farmacológica (isto é, um procedimento neurointervencionista, por exemplo, angioplastia intracraniana).

II.b. Exame de imagem cerebral disponível, documentando claramente nova hemorragia ou infarto.

II.c. Evolução para a morte.

III. Nenhuma causa prontamente identificável para a apresentação clínica (por exemplo, tumor cerebral, trauma, infecção, hipoglicemia, outro distúrbio metabólico, lesão periférica ou efeito colateral de drogas).

IV. Confirmação do diagnóstico a partir de, pelo menos, um dos seguintes métodos:

III.a. Avaliação do neurologista ou especialista em Neurocirurgia.

III.b. Diagnóstico por imagem cerebral (pelo menos uma das seguintes):

- Tomografia computadorizada.
- Ressonância magnética.
- Angiografia cerebral.

III.c. Punção lombar e análise do líquido espinhal com diagnóstico de hemorragia intracraniana.

III.d. Outra evidência convincente de AVC.

Se os sinais focais agudos representarem um agravamento de disfunção anterior, esses sinais devem:

- I. Persistir por mais de uma semana, ou
- II. Persistir por mais de vinte e quatro horas, acompanhados por nova imagem na tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Para a classificação de AVC, considerar:

- Isquêmico (não hemorrágico): AVC causado por obstrução arterial de

etiologia trombótica (aterosclerose) ou embolia.

- Hemorrágico: AVC devido a hemorragia cerebral, documentada por exames de imagem ou autópsia. Esta categoria inclui: hemorragia intracerebral primária (intraparenquimatosa ou intraventricular), acidente vascular cerebral isquêmico com transformação hemorrágica (ou seja, não há evidência de hemorragia em exame de imagem inicial, mas aparece em exame posterior), hematoma subdural¹ e hemorragia subaracnoide primária.
- Indeterminado: o tipo de AVC não pôde ser determinado por exames de imagem ou outros meios (por exemplo, punção lombar, neurocirurgia ou autópsia), ou nenhum exame de imagem foi realizado.

Revascularização não programada: procedimentos de nova revascularização do miocárdio podem ser definidos como cirurgia de rRMC ou ICP.

A Caráter:

- Urgência: um procedimento de urgência é realizado na mesma internação, após o diagnóstico, devido à urgência da condição clínica do paciente.
- Emergência: um procedimento de emergência é aquele realizado em padrão não programado.
- Eletivo: um procedimento eletivo é aquele programado, sem ser urgente ou emergente.

B. Definições anatômicas:

- Revascularização da lesão alvo: é definida como qualquer reintervenção percutânea ou cirúrgica motivada pela lesão alvo (ou suas bordas de 5 mm).

¹ Todos os hematomas subdurais que ocorrerem durante o ensaio clínico devem ser registrados e classificados como traumáticos ou não traumáticos.

- Revascularização do vaso alvo (RVA): é qualquer reintervenção percutânea ou cirúrgica do vaso alvo, definido como a(s) artéria(s) coronária(s), contém (contêm) a lesão alvo, incluindo seus ramos ou enxertos (arteriais ou venosos) que revascularizam o território da lesão alvo.
- Revascularização de vaso não alvo: revascularização percutânea ou cirúrgica de artéria(s) coronária(s) que não contém (contêm) a(s) lesão(ões) alvo(s).

Trombose de *stent*: definida em trombose definitiva ou provável, de acordo com os critérios da *Academic Research Consortium* (ARC).³⁴

- Classificação da trombose de *stent*:
- Aguda: de 0 a 24 horas após o implante de *stent*.
- Subaguda: entre 24 horas e 30 dias após o implante de *stent*.
- Tardia: entre 30 dias e 1 ano após o implante de *stent*.
- Muito tardia: mais de um ano após o implante de *stent*.

NOTA: As trombooses de *stent* tardias e muito tardias incluem causas primárias, bem como trombooses tardias secundárias; trombose tardia secundária é a trombose de *stent* após a revascularização da lesão alvo.

Trombose de *stent* será relatada como um valor cumulativo ao longo do tempo e nos diversos tempos especificadas acima. Tempo 0 é definido como o período de tempo após a retirada do cateter guia e o paciente deixar o laboratório de hemodinâmica.

- Definições de trombose de *stent* pela ARC³⁴: definitiva, provável e possível:
- Trombose de *stent* definitiva: é considerada definitiva quando

diagnosticada por estudo angiográfico ou anatomopatológico:

A. Confirmação angiográfica de trombose de *stent*: presença de um trombo que se origina no *stent*, ou no segmento de 5 mm proximal ou distal do *stent* e na presença de, pelo menos, um dos seguintes critérios, em janela de tempo de quarenta e oito horas:

- i. Início agudo de sintomas isquêmicos em repouso.
- ii. Novas alterações eletrocardiográficas que sugerem isquemia aguda.
- iii. Ascensão e queda típica em biomarcadores cardíacos (consulte a definição de IAM espontânea: troponina ou CK-MB > percentil 99 do URL).
- iv. Trombo não oclusivo.
 - a. Trombo intracoronário definido como um defeito (esférico, ovoide ou irregular) não calcificado ou uma falha rodeada por material de contraste (em três lados, ou dentro de uma estenose coronária), visto em projeções múltiplas ou persistência de material de contraste no interior do lúmen, ou de visível embolização de material intraluminal.
- v. Trombo oclusivo
 - a. TIMI 0 ou TIMI 1 trombo intrastent ou proximal a um *stent* até o ramo lateral proximal mais adjacente ou ramo principal (se originado do ramo lateral).
 - b. Confirmação anatomopatológica de trombose do *stent*.

Evidências de trombo recente dentro do *stent* determinadas na autópsia ou pela análise de tecido retirado após trombectomia.

- Trombose de *stent* provável: considerada quando ocorrida após implante de *stent* intracoronário, nos seguintes casos:

- a. Qualquer morte inexplicável nos primeiros trinta dias.
- b. Independentemente do tempo após o procedimento principal, qualquer

IAM relacionado ao território do *stent* implantado, sem confirmação angiográfica de trombose e na ausência de qualquer causa óbvia.

- Trombose de *stent* possível: considerada quando ocorrer qualquer morte inexplicável após trinta dias do implante de *stent* intracoronário até o final do processo de seguimento.

Sangramentos: os eventos hemorrágicos foram definidos de acordo com os critérios do *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]:³⁵

- Tipo 0: Ausência de hemorragia.
- Tipo 1: Hemorragia que não desencadeou avaliação ou tratamento não programados.
- Tipo 2: Qualquer hemorragia identificável (i.e. hemorragia maior que a esperada em determinado contexto clínico; incluindo hemorragia por métodos de imagem) que não preencha os critérios para hemorragia dos tipos 3, 4 ou 5, mas que tenha, pelo menos, uma das seguintes características: I) necessidade de intervenção não cirúrgica por um profissional de saúde; II) necessidade de hospitalização ou incremento no nível de cuidados; III) necessidade de avaliação imediata.
- Tipo 3
- Tipo 3a: hemorragia associada à queda da hemoglobina (Hb) ≥ 3 e $< 5^2$ g/dL (causada pela hemorragia) ou qualquer transfusão em paciente com hemorragia.
- Tipo 3b: hemorragia associada à queda da hemoglobina $\geq 5^*$ g/dL (causada pela hemorragia); tamponamento cardíaco; hemorragia com

² Corrigido para transfusão (uma unidade de concentrado de hemácia ou uma unidade de sangue total = 1 g/dL Hb).

necessidade de intervenção cirúrgica para seu controle (exclui odontológica, nasal, pele e hemorroidas); hemorragia com necessidade de drogas vasoativas.

- Tipo 3c: hemorragia intracraniana (não inclui microsangramentos ou transformação hemorrágica; inclui intraespinal) ou sangramento intraocular com comprometimento visual.
- Tipo 4: sangramento relacionado à revascularização cirúrgica do miocárdio; sangramento intracraniano pós-operatório nas primeiras quarenta e oito horas³; reoperação para controle de sangramento; transfusão de ≥ 5 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias nas primeiras quarenta e oito horas; drenagem torácica ≥ 2 L em vinte e quatro horas.
- Tipo 5: hemorragia fatal
- Tipo 5a: hemorragia fatal provável: sem confirmação por autópsia ou por exame de imagem, porém com suspeita clínica.
- Tipo 5b: hemorragia fatal definitiva: hemorragia evidente ou confirmação por autópsia ou confirmação por exame de imagem.

NOTA: Transfusões de plaquetas devem ser anotadas e relatadas, mas não são incluídas nestas definições.

NOTA: Caso um sangramento relacionado à revascularização cirúrgica não seja adjudicado como, pelo menos, Tipo 3, o evento deverá ser classificado como “evento não hemorrágico”.

Tempo de permanência em UTI: tempo (em dias) desde o término do procedimento cirúrgico até a alta da UTI para leito de enfermaria.

³ Somente transfusões alogênicas são consideradas para sangramento Tipo 4. Reinfusões autólogas do tipo *cell saver* não são computadas.

Tempo de permanência hospitalar: tempo (em dias) desde o procedimento cirúrgico até a alta hospitalar.

Infecção profunda de sítio cirúrgico (mediastinite):³⁶ infecção de sítio cirúrgico (ISC): infecção que ocorre na incisão cirúrgica e, ou em tecidos manipulados durante a operação. Pode ser superficial, quando envolve apenas a pele e o tecido subcutâneo à incisão, ou profunda, quando envolve tecidos moles profundos à incisão como fáscia, músculos, órgãos ou cavidade. Mediastinite é definida como infecção profunda de sítio cirúrgico esternal com drenagem de secreção purulenta ou deiscência de ferida operatória (espontânea ou aberta intencionalmente pelo cirurgião), associada a um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($T > 38^{\circ}\text{C}$), dor ou sensibilidade local; ou abscesso ou outra evidência de infecção que envolva incisão profunda, encontrada no exame físico, durante reoperação ou por meio de exame radiológico ou histopatológico; ou diagnóstico de infecção esternal profunda por cirurgião.

Insuficiência renal aguda: utilizada a classificação de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)³⁷ para IRA, que define a lesão renal aguda como redução abrupta (em setenta e duas horas) na função renal, caracterizada por elevação absoluta da creatinina (Cr) maior ou igual a 0,3mg/dL ($\geq 26,4 \text{ mol/L}$), aumento percentual de Cr maior ou igual a 50% (1,5 vez a Cr basal), ou redução do débito urinário para menos que 0,5 mL/kg/h por seis horas ou mais. A necessidade de diálise foi baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Fibrilação atrial: presença de fibrilação atrial (FA) nova ao ECG, sintomática ou não, nos primeiros trinta dias após o procedimento cirúrgico. Foi realizado ECG diariamente durante a internação em UTI e, após alta da UTI, quando houvesse

suspeita clínica de arritmia.

3 Métodos

O projeto desta pesquisa foi apresentado e aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesp).

Foram estudados, em uma série prospectiva, unicêntrica e randomizada, 60 pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial e com indicação para CRM. Trata-se de estudo piloto que objetiva avaliar a segurança e a eficácia do procedimento híbrido frente à técnica cirúrgica tradicional, em pacientes com doença coronária triarterial. Dada sua natureza exploratória, a randomização não obedecerá a critérios de cálculo de amostragem, bem como a desfechos previstos. Com o intuito de aumentar o potencial exploratório do estudo, o tamanho amostral do grupo em teste (tratamento híbrido) foi majorado em duplicado (randomização 2:1).

Após cineangiocoronariografia demonstrando doença coronariana triarterial significativa, deveria haver consenso da equipe do estudo (pelo menos um cardiologista clínico, um intervencionista e um cirurgião) de que o paciente seria elegível, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para serem elegíveis, os pacientes deveriam apresentar todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão.

3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes acima de 18 anos;
- Doença aterosclerótica coronária triarterial definida como um dos itens abaixo:
 - Lesão na artéria descendente anterior $\geq 70\%$ em terço proximal ou médio e, pelo menos, um ramo principal, tanto no território da artéria circunflexa quanto no território da coronária direita, acometidos por lesões importantes, estimadas visualmente por cineangiocoronariografia (CATE); ou
 - Lesão intermediária (entre 50% e 70%) na artéria descendente anterior, em terço proximal ou médio, e, pelo menos, um ramo principal, tanto no território da artéria circunflexa quanto no território da artéria coronária direita, acometido por lesões importantes, estimadas visualmente por cineangiocoronariografia, e, no mínimo, uma das três condições abaixo:
 - Evidência não invasiva de isquemia detectada no território da artéria descendente anterior; e, ou
 - Reserva de fluxo fracionada (FFR), demonstrando obstrução importante ao fluxo na lesão intermediária ($\text{FFR} \leq 0,80$); e, ou
 - Redução importante da área luminal mínima $\leq 4,0\text{mm}^2$ da lesão intermediária, estimada pelo uso de ultrassom intracoronário (USIC);

- Complexidade anatômica (todos os critérios abaixo):
 - Escore SYNTAX global > 22;
- Possibilidade anatômica de abordagem das lesões remanescentes (após exclusão da lesão de artéria descendente anterior) tanto por CRM quanto por intervenção coronária percutânea;
- Quadro clínico de isquemia silenciosa, angina estável, angina instável ou infarto agudo do miocárdio recente, desde que os valores de CK-MB já tenham retornado aos valores normais;
- Terem assinado consentimento informado.

3.2 Critérios de exclusão

- Disfunção ventricular de grau importante (fração de ejeção $\leq 30\%$).
- Intervenção coronária percutânea prévia na estenose e no vaso alvo.
- Intervenção coronária percutânea em uma das lesões alvo prévia à randomização.
- Cirurgia de revascularização miocárdica prévia.
- Necessidade de qualquer outro procedimento cirúrgico combinado à cirurgia de revascularização miocárdica.
- Valores de CK-MB acima do valor de referência laboratorial, ou infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (<30 dias) com níveis de marcadores de necrose miocárdica ainda elevados.

- Nota: pacientes com infarto agudo do miocárdio recente, cujos valores de troponina ainda estejam elevados, porém em descenso, e os valores de CK-MB já se normalizaram, podem ser elegíveis; os valores de CK-MB serão usados para definição de infarto agudo do miocárdio periprocedimento.
- Pacientes com contraindicação à dupla antiagregação plaquetária por, pelo menos, um ano após o procedimento.
- Pacientes que deverão ser submetidos a procedimentos cirúrgicos (cardíacos ou não cardíacos) no período de um ano.
- Presença de qualquer condição clínica que leve o cirurgião cardíaco, o cardiologista clínico ou o cardiologista intervencionista a acreditar que não exista equivalência entre os dois procedimentos propostos (cirurgia de revascularização miocárdica ou procedimento híbrido).
- Gravidez ou intenção de engravidar.
- Comorbidades não cardiológicas com expectativa de vida menor que um ano.
- Participação em outros protocolos de pesquisa que não atingiram ainda o desfecho primário.
- Doença aterosclerótica coronária uniarterial ou multiarterial sem lesão na artéria descendente anterior ou sem indicação para tratamento cirúrgico.
- Recusa a assinar o termo de consentimento do protocolo em estudo.

Os pacientes elegíveis foram informados a respeito da indicação cirúrgica e do estudo com possibilidade de realizar a revascularização miocárdica híbrida programada. Foram alertados sobre os prováveis benefícios e riscos dessa técnica, além da eventual necessidade de se converter para a CRM clássica. Incluídos somente mediante assinatura de termo de consentimento.

Os pacientes incluídos foram, então, randomizados para tratamento com revascularização miocárdica híbrida programada (40 pacientes) ou com cirurgia de revascularização miocárdica (20 pacientes).

3.3 Tratamento dos pacientes

O tratamento de todos os pacientes incluídos no estudo, independentemente do grupo para o qual foram alocados, constou de:

- Avaliação pré-operatória: exames laboratoriais, radiografia de tórax, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiografia transtorácica bidimensional. Pacientes com idade superior a 60 anos, com sopro carotídeo ou com lesão no tronco da coronária esquerda deveriam ser submetidos a ultrassonografia com *doppler* de carótidas para rastreamento de doença carotídea. Os pacientes com estenose carotídea importante $\geq 80\%$ deveriam ser submetidos a tratamento, conforme rotina do centro do estudo.

- Medicações pré-operatórias: não havendo contraindicações, todos os pacientes deveriam estar em uso de ácido acetilsalicílico, sendo altamente recomendável a utilização de estatinas e medicações anti-hipertensivas previamente à abordagem cirúrgica. Para pacientes em uso de antiplaquetários, como ticagrelor, clopidogrel ou prasugrel, estes medicamentos foram suspensos e os procedimentos adiados por 3, 5 ou 7 dias, respectivamente. O uso de betabloqueadores foi recomendado para a prevenção de fibrilação atrial pós-operatória e a amiodarona pôde ser considerada alternativa para aqueles com contraindicação ao uso dessa classe medicamentosa. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina foram descontinuados antes do procedimento cirúrgico, para que não estivessem mais efetivos no momento do tratamento invasivo.
- Momento do procedimento: todos os pacientes receberam o tratamento designado em até duas semanas após a randomização. Os procedimentos intervencionistas foram realizados de forma eletiva, após a randomização. Em caso de necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência ou intervenção coronária percutânea de urgência após a randomização, enquanto os pacientes aguardavam pelo tratamento designado, foi considerado como evento adverso, mesmo se as lesões tratadas fossem as mesmas visualizadas no cateterismo cardíaco anterior.

3.3.1 Grupo revascularização miocárdica híbrida

O tratamento dos pacientes randomizados para o grupo tratamento híbrido foi dividido em dois passos: 1) revascularização cirúrgica da artéria DA com enxerto de ATIE e 2) ICP das lesões remanescentes com *stent*(s) farmacológico(s) *Promus Element Plus*®.

O primeiro procedimento foi a etapa cirúrgica, realizada sob anestesia geral, sem CEC, por meio de esternotomia parcial inferior em “L” invertido, limitado ao terceiro espaço intercostal esquerdo total, dissecação da ATIE entre o segundo e sexto espaços intercostais e anastomose com a artéria DA. Ao final da anastomose coronariana, a perviedade da ATIE foi avaliada pelo uso da fluxometria. Em todos os casos foi utilizado estabilizador cardíaco, conforme a prática descrita da instituição⁹

Após a revascularização cirúrgica da artéria DA, após a extubação, retirada do(s) dreno(s) torácico(s) e estabilização clínica, ainda na mesma hospitalização, preferencialmente até o terceiro dia após a cirurgia, os pacientes foram encaminhados para o laboratório de hemodinâmica para a realização da ICP com *stent*(s) da(s) outra(s) artéria(s) coronária(s) comprometida(s). A abordagem percutânea poderia ser realizada de forma estagiada, no entanto todas ocorreram em apenas um procedimento.

A técnica da angioplastia, bem como o sítio de acesso vascular e a forma de hemostasia foram decididas a critério dos cardiologistas intervencionistas e das práticas da instituição.

Apenas o *stent* farmacológico *Promus Element Plus*®, eluidor de everolímus, foi utilizado. As seguintes técnicas foram altamente

recomendáveis: pré-dilatação das lesões com balão ou outros dispositivos, seleção do diâmetro do *stent* de acordo com o diâmetro distal do vaso de referência, pós-dilatação adicional, utilizando balões não complacentes. Foi permitido o uso de reserva de fluxo fracionada e ultrassom intracoronário durante o procedimento, para guiar a intervenção e a otimização do implante dos *stents*.

As seguintes medicações foram obrigatoriamente utilizadas antes do procedimento, em adição ao ácido acetilsalicílico (100 mg):

1. Clopidogrel (300 mg, se prescrito até 12h do procedimento, ou 600 mg, se prescrito até 6 horas antes).
2. Prasugrel 60 mg (> 1 hora antes da ICP).
3. Ticagrelor 180 mg (> 1 hora antes da ICP).

Mesmo para os pacientes que utilizaram previamente uma dessas medicações, houve necessidade de dose de ataque, adotando-as de forma contínua após a intervenção nos seguintes moldes:

1. Clopidogrel 75 mg / dia.
2. Prasugrel 10 mg / dia.
3. Ticagrelor 90 mg 12/12h.

A droga de escolha foi utilizada por um período mínimo de um ano, e recomendada sua manutenção no período do estudo, na ausência de contraindicações ou complicações decorrentes de seu uso. Sua interrupção foi indicada apenas em casos de absoluta necessidade como sangramentos maiores, traumas ou procedimentos cirúrgicos, quando fosse imprescindível a suspensão de antiplaquetários. O uso de medicações anticoagulantes durante

o procedimento foi permitido e o tipo de medicação decidido a critério da equipe de cardiologistas clínicos e intervencionistas. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa puderam ser utilizados, principalmente em pacientes com alta carga de trombos ou com complicações trombóticas ou isquêmicas durante o procedimento, porém seu uso não foi recomendado.

Foi considerado sucesso angiográfico da ICP o implante de *stent* com estenose em diâmetro intrastent final <20% na ausência de lesões residuais >30% nas bordas, dissecções, trombo ou comprometimento significativo de ramo lateral importante e com fluxo anterógrado normal *TIMI III* (análise visual).³⁸

3.3.2 Grupo revascularização miocárdica convencional

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, esternotomia mediana e revascularização completa do miocárdio com CEC. A proteção miocárdica utilizada foi a cardioplegia sanguínea anterógrada, fria e intermitente em todos os pacientes. Estabilizadores regionais da artéria coronária foram utilizados para facilitar a anastomose coronária com o coração batendo. Após o procedimento, os enxertos foram avaliados com o auxílio da fluxometria. Em todos os pacientes, a ATIE foi utilizada como enxerto para a artéria DA. Para a revascularização dos territórios adjacentes das artérias coronária direita e circunflexa, foram utilizados predominantemente enxertos com veia de safena e, ou a artéria torácica interna direita (ATID). Após os procedimentos, os pacientes foram encaminhados para recuperação na unidade de terapia intensiva pós-operatória.

- Cuidados pós-operatórios

Os pacientes foram encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pós-operatória, ainda sob efeito anestésico, entubados e com ventilação mecânica assistida, seguindo a rotina habitual da instituição.

Na UTI pós-operatória, os pacientes foram extubados assim que as drogas anestésicas foram metabolizadas e houve recuperação do nível de consciência. Nesse período, foram observadas possíveis complicações hemorrágicas, neurológicas, pulmonares, renais, infecciosas, assim como arritmias e baixo débito cardíaco.

A avaliação de isquemia miocárdica perioperatória seguiu a rotina do serviço, com a dosagem de isoenzimas creatinina quinase (CPK), da sua fração MB massa (CK-MB massa) e da troponina I de 6 h em 6 horas no pós-operatório imediato e nos dias subsequentes, somente quando necessário, além do eletrocardiograma realizado diariamente.

Após apresentarem estabilidade hemodinâmica, na ausência de complicações, os pacientes receberam alta da UTI para a unidade de internação, onde tiveram seus parâmetros clínicos otimizados, para posterior alta hospitalar, assim que possível.

- Acompanhamento clínico pós-operatório

Após a alta hospitalar, os pacientes foram encaminhados ao ambulatório do Instituto do Coração (InCor) para seguimento clínico. Os

mesmos tiveram acompanhamento por meio de consulta médica em 30, 180, 365, 730, 1.095 e 1460 (± 7) dias do procedimento cirúrgico, objetivando a ocorrência de eventos, como recidiva da angina, IAM, necessidade de nova revascularização, reoperação, AVC ou óbito.

O tratamento clínico pós-operatório foi otimizado e baseado em evidências científicas, aplicado igualmente nos dois grupos. A Tabela 2 ilustra os objetivos do tratamento dos fatores de risco e prevenção secundária.

Tabela 2 - Metas terapêuticas

Fator de Risco	Objetivo
Fumo	Cessa��o
Gorduras totais na dieta / Gordura Saturada	<30% calorias / <7% calorias
Colesterol na dieta	<200 mg/dia
Sódio	<2.400 mg/dia
Peixes	�2 porões por semana
Atividade Física	�30 min (atividade moderada), �5 vezes/sem
Peso Corporal pelo IMC (kg/m ²)	<div>IMC inicial</div> <div>Objetivo de perda de peso</div> <div>25-27,5 kg/m² IMC < 25 kg/m²</div> <div>>27,5 kg/m² perda de 10% do peso</div>
Pressão Arterial	<130/80 mm/Hg
Colesterol LDL (meta primária)	<70 mg/dL
Colesterol Não-HDL (meta secundária)	<100 mg/dL se Trig >150
Triglicerídeos (meta secundária)	<150 mg/dL
Colesterol HDL (meta secundária)	homens >40 mg/dL; mulheres >50 mg/dL
Diabetes	HbA1c <7,0%

4 Metodologia Estatística

A análise dos dados constou, inicialmente, da descrição dos dois grupos de pacientes randomizados quanto às características populacionais, grau de insuficiência coronária, procedimento cirúrgico realizado e características dos procedimentos executados, complicações no intra e pós-operatório, e ocorrência de eventos cardíacos e adversos em 30, 180, 365, 730, 1.095 e 1460 (± 7) dias. Para tanto, os dados quantitativos foram analisados quanto à distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov e foram resumidos por intermédio da média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ). Para os dados qualitativos, foram construídas tabelas de frequências absolutas e relativas. Os dois grupos foram comparados conforme o princípio de intenção de tratar. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado ou teste de Fisher ou teste da razão da verossimilhança e as variáveis contínuas pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. Para estimar a probabilidade de evolução livre de eventos cardíacos ou probabilidade de sobrevida ao longo do tempo, optou-se pelo método de Kaplan-Meier. Os eventos dependentes de tempo foram comparados por modelos de Cox (*Cox Hazard Models*) ou teste *log-rank*. Para a análise estatística também se usou o nível descritivo de probabilidade (valor p).

5 Resultados

Entre agosto de 2014 e outubro de 2018, 1.525 pacientes foram encaminhados para CRM no InCor. Destes, 60 preencheram todos os critérios de inclusão deste trabalho, não apresentaram critérios de exclusão, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram incluídos no estudo, sendo randomizados numa razão 2:1, para revascularização miocárdica híbrida (n = 40) e cirurgia de revascularização miocárdica (n = 20).

Figura 1 - Fluxograma do estudo

Não houve perdas de seguimento ou desvios de protocolo durante o estudo. O tempo médio de acompanhamento clínico dos pacientes foi de 802 ± 500 dias (mediana e intervalo interquartilico 895 [361 – 1148]), sem diferença estatística na distribuição dos tempos entre os grupos.

Os dados demográficos e as características clínicas da população estudada foram semelhantes entre os dois grupos e encontram-se na tabela 3. A idade mediana dos pacientes no grupo híbrido foi 60 anos (IQ 55 - 67) e 59 anos (IQ 54 - 71), no grupo cirúrgico. A grande maioria dos pacientes era do sexo masculino, sendo 75% no grupo híbrido e 90% no grupo de cirurgia, $p=0,422$, com elevada incidência de sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] $28 \text{ kg/m}^2 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ vs. $27,7 \text{ kg/m}^2 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$, respectivamente, $p=0,736$). Observou-se, também, prevalência de dislipidemia e diabetes *mellitus*, sendo 97,5% no grupo híbrido vs. 100% no grupo de cirurgia, $p = 1,0$ e 35% vs. 50%; $p=0,355$, respectivamente. O grupo controle (cirúrgico) apresentou prevalência de insuficiência arterial periférica crônica quando comparado com o grupo híbrido, 20% vs. 2,5%, $p=0,038$. Ambos os grupos apresentaram prevalência de tabagismo ativo ou prévio (65% no grupo híbrido vs. 55% no grupo cirúrgico, $p=0,225$); no entanto, com baixas taxas de doença pulmonar obstrutiva crônica diagnosticada, 12% vs. 15%, respectivamente, $p = 1,0$. Em geral, a população apresentou função ventricular esquerda (fração de ejeção) preservada, sendo a mediana de 61% (IQ 55% - 66%) no grupo híbrido vs. 60% (IQ 56% - 59%) no grupo cirúrgico, $p=0,735$. Não houve diferença estatisticamente significativa

entre os grupos em relação à terapêutica medicamentosa pré-inclusão no estudo.

As populações apresentaram quadro clínicos semelhantes, na maioria, angina estável, 85% no grupo híbrido e 90% no grupo cirúrgico, $p = 0,707$; apenas 7,5% vs. 0%, $p=0,544$ de angina instável, e 5% vs. 10%, $p=0,595$ de infarto agudo do miocárdio, respectivamente.

A estratificação de risco pré-operatório evidenciou que a população geral apresentava baixo risco cirúrgico tanto pelo EuroScore II quanto pela *Society of Thoracic Surgeons* (STS) em relação a mortalidade e morbimortalidade, tanto no grupo híbrido quanto no grupo cirúrgico, representados, respectivamente, por 1,0% (IQ 0,69% - 1,4%) vs. 1,06% (IQ 0,88% - 1,58%, $p=0,380$); 0,55% (IQ 0,36% - 0,97%) vs. 0,68% (IQ 0,48% - 0,9%), $p=0,452$; 7,65% (IQ 6,46% - 11,72%, $p=0,452$) vs. 8,91% (IQ 7,08% - 12,03%), $p=0,480$. Em contrapartida, o escore SYNTAX evidenciou que a complexidade angiográfica dos pacientes foi considerada de intermediária a elevada, sendo $28,3 \pm 4,7$ no grupo híbrido e $29 \pm 4,3$ no grupo cirúrgico, $p=0,601$.

Tabela 3 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais

Variável	RMH (n = 40)	CRM (n = 20)	P	
Idade (anos) (IQ)	60 (55 - 67)	59 (54 - 71)	0,869	*
Sexo masculino	75%	90%	0,304	**
IMC (kg/m ²), média (DP)	28 ± 3,1	27,7 ± 3,9	0,736	***
Dislipidemia	97,5%	100%	1,000	**
Diabetes <i>mellitus</i>	37,5%	50%	0,355	+
Tabagismo			0,225	+
Não tabagista	35%	45%		
Tabagismo atual	30%	10%		
Tabagismo prévio	35%	45%		
DPOC	12,5%	15%	1,000	**
IRC	7,5%	5%	1,000	**
IAM prévio	37,5%	20%	0,170	+
Doença neurológica	0%	10%	0,107	**
IAPC	2,5%	20%	0,038	**
FEVE (IQ)	61% (55% - 66%)	60% (56% - 69%)	0,735	*
Medicações				
AAS	95%	95%	1,000	**
Estatinas	97,5%	100%	1,000	**
iECA	45%	50%	0,714	+
BRA	40%	35%	0,707	+
Betabloqueadores	87,5%	80%	0,464	**
Nitrato	47,5%	40%	0,582	+
Bloq canais cálcio	30%	25%	0,685	+
Clopidogrel	12,5%	35%	0,083	**
Hipoglicemiantes orais	32,5%	50%	0,189	+
Insulina	7,5%	10%	1,000	**
Apresentação clínica				
Angina estável	85%	90%	0,707	**
Classe funcional			0,366	++
CCS 1	2,9%	0%		
CCS 2	44,1%	61,1%		
CCS 3	52,8%	38,9%		
Angina instável	7,5%	0%	0,544	**
IAM	5%	10%	0,595	**
EuroScoreII (IQ)	1% (0,69% - 1,4%)	1,06% (0,88% - 1,58%)	0,380	*
STS mortalidade (IQ)	0,55% (0,36% - 0,97%)	0,68% (0,48% - 0,9%)	0,452	*
STS morbimortalidade (IQ)	7,65% (6,46% - 11,72%)	8,91% (7,08% - 12,03%)	0,480	*
Escore SYNTAX ± DP	28,3 ± 4,7	29 ± 4,3	0,601	***

* Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fisher; *** Teste t-Student; + Teste qui-quadrado de Pearson; ++ Teste razão de verossimilhança. IQ = intervalo interquartil; DP = desvio padrão; RMH = revascularização miocárdica híbrida; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica convencional; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC = insuficiência renal crônica; IAM = infarto agudo do miocárdio; IAPC = insuficiência arterial periférica crônica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AAS = ácido acetilsalicílico; iECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueadores do receptor da angiotensina; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; STS = *Society of Thoracic Surgeons*.

Em relação aos procedimentos terapêuticos, 100% dos pacientes foram submetidos à estratégia previamente planejada pela equipe cardíaca. A totalidade dos pacientes do grupo cirúrgico teve acesso por esternotomia mediana e CEC, com tempo médio de 82 min $\pm$ 16,9 minutos, além da anastomose da ATIE com a artéria DA (tabela 4). A revascularização completa foi realizada em todos os pacientes, sendo que 20% receberam enxertos por meio da ATID e 85%, enxertos venosos com ponte de safena. Em relação ao tempo de cirurgia, houve diminuição significativa no grupo híbrido quando comparado ao grupo controle, mediana: 130 min [IQ 120 - 140] vs. 260 min [IQ 240 - 274], $p < 0,001$, assim como no tempo de anestesia, mediana: 210 min [IQ 200 - 238] vs. 360 min [IQ 343 - 360], $p < 0,001$, respectivamente. Após quarenta e oito horas da cirurgia houve maior débito sanguíneo pelo dreno torácico no grupo cirúrgico (mediana: 478 mL [IQ 431 - 629]) em relação ao grupo híbrido (mediana: 350 mL [IQ 250 - 510]), $p = 0,009$. Essa drenagem refletiu maiores valores de hematócrito e de hemoglobina no grupo híbrido (valor mínimo de hemoglobina [média $\pm$ DP]: 12 g/dL $\pm$ 1,7 g/dL vs. 10,4 g/dL $\pm$ 1,6 g/dL, respectivamente, $p = 0,001$ e valor mínimo de hematócrito [média $\pm$ DP]: 36% $\pm$ 4,7% vs 31,5% $\pm$ 4,4, $p = 0,001$); no entanto, sem refletir maior incidência de hemotransfusão no grupo controle. Em relação à avaliação de isquemia miocárdica pós-operatória, houve menor elevação dos marcadores de necrose miocárdica no grupo híbrido em comparação ao grupo cirúrgico (CPK mediana: 586 U/L [IQ 428 - 816] vs. 2.286 U/L [IQ 894 - 4665], respectivamente, $p < 0,001$; pico de CK-MB mediana: 4 ng/mL [IQ 3 - 9] vs. 33 ng/mL [IQ 17-50], respectivamente, $p < 0,001$; e pico de troponina I mediana: 0,59 ng/mL [IQ 0,23 - 1,39] vs. 7,6 ng/mL [IQ 4,35 - 9,73], respectivamente, $p < 0,001$).

Tabela 4 - Características dos procedimentos cirúrgicos

Variável	RMH (n = 40)	CRM (n = 20)	P	
Tipo de incisão cirúrgica			<0,001	++
Minitoracotomia	5%	0%		
Esternotomia parcial	95%	0%		
Esternotomia total	0%	100%		
Uso de CEC	0%	100%	<0,001	+
Tempo CEC (min)		82,6 ± 16,9		
Territórios revascularizados			<0,001	++
1 território	100%	0%		
2 territórios	0%	15%		
3 ou mais territórios	0%	85%		
Revascularização completa	0%	100%	<0,001	+
Número de Enxertos			<0,001	++
1 enxerto	100%	0%		
2 enxertos	0%	15%		
3 ou mais enxertos	0%	85%		
Enxertos realizados				
ATIE	100%	100%	-	
ATID	0%	20%	<0,001	**
1 PVS	0%	85%	<0,001	+
2 PVS	0%	75%	<0,001	+
3 PVS	0%	10%	0,107	**
Tempo cirurgia (min)	130	260		
mediana (IQ)	(120 - 140)	(240 - 274)	<0,001	*
Tempo anestesia (min)	210	360		
mediana (IQ)	(200 - 238)	(343 - 360)	<0,001	*
Drenagem torácica 24h (mL)	225	290		
mediana (IQ)	(150 - 315)	(250 - 350)	0,029	*
Drenagem torácica 48h (mL)	350	478		
mediana (IQ)	(250 - 510)	(431 - 629)	0,009	*
Drogas vasoativas				
Intraoperatório	70%	90%	0,112	**
Pós-operatório	80%	100%	0,043	**
Nitroglicerina ou nitroprussiato				
Intraoperatório	62,5%	100%	0,002	+
Pós-operatório	72,5%	90%	0,186	**
Balão intra-aórtico	0%	5%	0,333	**
Pico CPK (ng/mL)	586	2286		
mediana (IQ)	(428 - 816)	(894 - 4665)	<0,001	*
Pico CK-MB (ng/mL)	4	33		
mediana (IQ)	(3 - 9)	(17 - 50)	<0,001	*
Pico Troponina I (ng/mL) mediana (IQ)	0,59 (0,23 - 1,39)	7,6 (4,35 - 9,73)	<0,001	*
Menor valor Ht (%), média (DP)	36 ± 4,7	31,5 ± 4,4	0,001	***
Menor valor Hb (g/dL), média (DP)	12 ± 1,7	10,4 ± 1,6	0,001	***

* Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fisher; *** Teste t-Student; + Teste qui-quadrado de Pearson; ++ Teste Razão de verossimilhança. CEC = circulação extracorpórea; ATIE = artéria torácica interna esquerda; ATID = artéria torácica interna direita; PVS = ponte de veia safena; CPK = creatinofosfoquinase; CK-MB = fração MB da creatinofosfoquinase; Ht = hematócrito; Hb = hemoglobina; IQ = intervalo interquartilico; DP = desvio padrão.

No grupo híbrido 95% dos pacientes foram submetidos à ICP. Dois pacientes evoluíram a óbito no pós-operatório imediato da cirurgia e não realizaram o segundo procedimento. O intervalo médio entre as etapas (cirurgia e ICP) foi quatro dias (IQ: 2-5). A terapia antiplaquetária dupla utilizada pela maioria dos pacientes foi a associação de aspirina com clopidogrel em 96% dos casos, sendo que a maioria (94,2%) recebeu a dose de ataque de 600 mg do tienopiridínico. A via de acesso preferencial foi a femoral, 68% vs. 32% da via radial, não foram utilizados seladores hemostáticos específicos, havendo apenas um paciente com hematoma em via de acesso. O número de *stents* utilizados encontram-se na tabela 5. Em relação ao tipo de contraste, na maioria dos procedimentos foi utilizado o não iônico, com mediana de 250 mL (IQ: 150-300 mL), sem diferença entre os grupos híbrido e cirúrgico em relação à incidência de nefropatia induzida por contraste (7,5% vs. 5,0%, respectivamente, $p=1,000$).

Tabela 5 - Características da intervenção coronária percutânea

Características da ICP	RMH (n = 40)
ICP proposta	
ICP 1 vaso	10,5%
ICP 2 vasos	60,5%
ICP 3 vasos	28,9%
ICP completa	100%
Acesso Vascular	
Femoral	68,4%
Radial	31,6%
Número de vasos tratados	
1	5,7%
2	60%
3	28,6%
4 ou mais	5,8%
Stents utilizados (média + desvio padrão)	2,92±1,49
Clopidogrel	
Ataque prévio	96%
Dose ataque 600mg	92,4%
Dose ataque 300mg	7,6%
Uso prévio de anticoagulantes	3,8%
Tipo de contraste	
Iônico	92,4%
Não-iônico	7,6%
Volume de contraste (ml): mediana (IQ)	250 (150 - 300)
Pico CPK pós ICP (U/L): mediana (IQ)	222 (97 - 354)
Pico CK-MB pós ICP (ng/mL): mediana (IQ)	5 (2 - 10)
Pico Troponina I pós ICP (ng/mL): mediana (IQ)	2 (0 - 3)

ICP = Intervenção coronária percutânea; RMH = revascularização miocárdica híbrida; CPK = creatinofosfoquinase; CK-MB = fração MB da creatinofosfoquinase; IQ = intervalo interquartilico.

Durante o período de acompanhamento do estudo, a incidência do desfecho primário foi 19,3% no grupo híbrido e 5,9% no grupo cirúrgico. Dois pacientes evoluíram a óbito no grupo híbrido logo após a primeira etapa cirúrgica, não sendo possível realizar a ICP. Um dos pacientes evoluiu com fibrilação ventricular não responsiva às manobras de ressuscitação na UTI. O segundo paciente apresentou quadro de IAM com supradesnivelamento do segmento ST em parede anterior, foi levado em caráter de emergência para o

centro cirúrgico, porém evoluiu com choque cardigênico e óbito. Ao avaliarmos individualmente os desfechos secundários (tabela 5), não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos revascularização híbrida vs. cirúrgica: taxa de mortalidade global (5% vs. 0%;), revascularização não programada (14,5% vs. 5,9%), IAM (12,5% vs. 5,9%), sem registro de AVC em qualquer dos grupos. No grupo híbrido houve um caso (2,5%) de trombose aguda de *stent*, um caso de lesão em ATIE (doze meses após o procedimento) e uma lesão pós-anastomose da artéria DA (dezoito meses), ambas tratadas com implante de *stent* farmacológico. No grupo cirúrgico houve uma oclusão sintomática de enxerto venoso e, em um caso, lesão em óstio de artéria torácia interna esquerda (tratada com *stent* farmacológico), ambos no mesmo paciente, que apresentou quadro de IAM, quatro meses após o procedimento, sendo esse o único evento que compõe os desfechos primários no grupo cirúrgico em todo o período de acompanhamento clínico. Em relação aos eventos hemorrágicos, houve três episódios de sangramento no grupo híbrido (7,5%), dois desses relacionados à via de acesso da ICP e um sangramento tardio, com hemorragia vítrea (BARC 3A) e necessidade de interrupção do clopidogrel. No grupo cirúrgico houve apenas um sangramento (5%) com necessidade de revisão de hemostasia no centro cirúrgico (4A), dessa forma, não havendo diferença significativamente estatística em relação à incidência de sangramento entre os grupos. Episódios de fibrilação atrial no pós-operatório ocorreram em 12,5% dos pacientes do grupo híbrido vs. 5,0% do grupo cirúrgico, $p=0,653$. Em relação à taxa de infecção profunda de ferida operatória (mediastinite), houve um caso em cada grupo, sendo 2,5% no híbrido e 5% no

cirúrgico, $p=1,0$. O tempo de internação hospitalar foi semelhante, no grupo híbrido, oito dias [IQ 6 - 10] vs. sete dias [IQ 7 - 8] no grupo cirúrgico, $p=0,755$).

Tabela 6 - Desfechos clínicos em 30 dias, 1 ano e 2 anos

	RMH (n = 40)	CRM (n = 20)
30 dias		
Mortalidade Global	5,0	0
AVC	0	0
Infarto Agudo do Miocárdio	10,0	0
Revascularização não programada	7,6	0
Lesão-alvo previamente tratada com ICP	2,6	NA
Lesão-alvo previamente tratada cirurgia	2,6	0
Lesão-alvo sem tratamento invasivo prévio	5,1	0
Qualquer Evento	12,5	0
1 ano		
Mortalidade Global	5,0	0,0
AVC	0,0	0,0
Infarto Agudo do Miocárdio	12,5	5,9
Revascularização não programada	10,6	5,9
Lesão-alvo previamente tratada com ICP	2,6	NA
Lesão-alvo previamente tratada cirurgia	5,6	5,9
Lesão-alvo sem tratamento invasivo prévio	5,1	0,0
Qualquer Evento	15,4	5,9
2 anos		
Mortalidade Global	5,0	0,0
AVC	0,0	0,0
Infarto Agudo do Miocárdio	12,5	5,9
Revascularização não programada	14,5	5,9
Lesão-alvo previamente tratada com ICP	2,6	NA
Lesão-alvo previamente tratada cirurgia	9,5	5,9
Lesão-alvo sem tratamento invasivo prévio	5,1	0,0
Qualquer Evento	19,3	5,9

CRM = Cirurgia de revascularização miocárdica convencional; NA = não se aplica; RMH = Revascularização miocárdica híbrida; ICP = Intervenção Coronária Percutânea.

Os números são porcentagens estimadas pelo método de Kaplan-Meier. *Todas as comparações entre os dois grupos não apresentam diferença estatisticamente significativa.

6 Discussão

Este estudo randomizado apresentou resultados semelhantes com a literatura disponível em relação a aspectos técnicos e desfechos clínicos da revascularização híbrida em pacientes com doença coronariana multiarterial complexa. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre as estratégias de tratamento em relação ao desfecho primário, é importante ressaltar que, numericamente, a incidência de eventos foi maior no grupo revascularização híbrida, com dois óbitos cardiovasculares imediatamente após a primeira etapa cirúrgica e uma trombose aguda de *stent* após a ICP, além de duas lesões na artéria torácica interna esquerda ao final de dois anos, que foram tratadas de forma percutânea com implante de *stents* farmacológicos. Outro aspecto extremamente relevante é a baixa incidência de eventos no grupo cirurgia convencional, apenas 5,9% de desfecho primário e nenhum óbito em dois anos de acompanhamento clínico, o que impõe um comparador rígido e difícil de ser alcançado com uma nova técnica.

A técnica de revascularização híbrida une os benefícios da CRM minimamente invasiva à ICP, utilizando *stents* farmacológicos de segunda geração, com o objetivo de diminuir a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC multiarterial complexa. Foi inicialmente descrita por Angelini et al.²⁵ e Mack et al.³⁹, em 1996 e 1997, respectivamente, e incorporada em 2011 nas diretrizes da *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACCF) updated guidelines for CABG surgery*⁴⁰. Por definição, a técnica utiliza a ATIE anastomosada com a artéria DA de forma minimamente invasiva e sem CEC, em associação com a ICP para revascularizar os territórios

das artérias circunflexa e coronária direita. A abordagem cirúrgica pode ser variável com assistência robótica e incisões cirúrgicas menores ou parciais.

O racional do método híbrido é interessante, aplicando teoricamente o melhor das técnicas cirúrgicas e percutânea, com o objetivo de realizar revascularização completa e reduzir as taxas de eventos cardiovasculares maiores por meio de:

- Eficácia em longo termo comprovada do enxerto ATIE–artéria DA (patência aproximada de 98% em dez anos), sem as potenciais desvantagens de tempo de CEC prolongada e de incisão torácica mediana total⁴¹⁻⁴³.
- Intervenção coronária percutânea pela utilização de *stents* farmacológicos de segunda geração, que provaram ser mais seguros e eficazes que os dispositivos de primeira geração^{44,45}, e provavelmente apresentam resultados semelhantes ou melhores quando comparados com enxertos venosos de safena⁴⁴. Estes apresentam maior incidência de processo aterosclerótico degenerativo e probabilidade de falência em longo prazo, com taxas de oclusão de enxerto de aproximadamente 20%, em 12 meses; 30%, em 10 anos; 70%, em 15 anos⁴⁶⁻⁵¹.

No entanto, variáveis individuais como complexidade angiográfica, presença ou não de diabetes *mellitus*, função ventricular esquerda, idade e estratificação de risco fazem com que médicos e também os pacientes individualizem suas decisões finais, apesar das evidências disponíveis na literatura.

Idealmente, para ser submetido à técnica de revascularização híbrida, o paciente deve ser avaliado e tratado pela equipe multidisciplinar cardiológica institucional. Em associação, apresentar escores de estratificação de risco elevados para CRM convencional com esternotomia mediana e CEC e não ter

contraindicações para uso de terapia antiplaquetária dupla por tempo prolongado. A revascularização completa deve ser sempre o objetivo final dos procedimentos. Geralmente o paciente apresenta uma lesão considerada complexa em terço proximal de artéria DA (oclusão crônica, tortuosidade e calcificações), com leito distal adequado para anastomose da ATIE, associada a lesões em territórios de artéria coronária direita e circunflexa, passíveis de tratamento com ICP e implante de *stents* farmacológicos.

Mesmo oferecendo todas essas possíveis vantagens, a técnica de revascularização híbrida não é muito frequente, sendo sua taxa de utilização de apenas 0,48% em relação a todos os procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgica nos Estados Unidos da América⁵², e sem dados disponíveis na literatura sobre sua utilização no Brasil. As razões para essa baixa aplicabilidade são variáveis, principalmente pela necessidade de treinamento especializado e a curva de aprendizado dos cirurgiões em técnicas minimamente invasivas, além da pouca interação entre esses e os cardiologistas intervencionistas. Outros aspectos limitantes da revascularização híbrida são as questões técnicas, como logística e custo. Existe uma série de questionamentos relacionados ao local ideal de realização dos procedimentos, como salas cirúrgicas convencionais, laboratórios de hemodinâmica ou salas híbridas, além da forma de realização da revascularização, podendo ser estagiada (cirurgia ou ICP) ou em apenas um tempo (estudos observacionais não demonstraram superioridade de uma técnica sobre a outra em relação a desfechos clínicos)⁵³. As diretrizes americanas de revascularização miocárdica recomendam a etapa cirúrgica primeiro. Aparentemente, a abordagem mais atrativa é a de cirurgia seguida de ICP em apenas um tempo, realizada em sala híbrida (não a

realizamos desta forma, pela indisponibilidade desse tipo de sala, no início do estudo). Os potenciais benefícios e desvantagens de cada técnica encontram-se na tabela 7.

Tabela 7- Características dos procedimentos de revascularização miocárdica híbrida

MÉTODO HÍBRIDO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
1 TEMPO	<ul style="list-style-type: none"> • ICP para outros territórios pode ser realizada com ADA protegida • Patência do enxerto ATIE-ADA pode ser checada na angiografia • Possibilidade de realizar novos enxertos em caso de falência no implante dos <i>stents</i> • Menor período de hospitalização e custo • Satisfação do paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade de sala híbrida • Maior risco de sangramento • Risco de nefropatia induzida por contraste • Maior risco de trombose de <i>stent</i> causada por resposta inflamatória decorrente do procedimento cirúrgico • Dependente de interação próxima entre as equipes de cardiologistas intervencionistas e cirurgiões cardíacos
2 TEMPOS <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia primeiro • ICP segundo 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor risco de sangramento durante a cirurgia pela não utilização de DAPT • Validação angiográfica do enxerto ATIE-ADA 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de eventos isquêmicos em territórios de ACD e ACX durante a etapa cirúrgica • Maior custo • Maior período de hospitalização
2 TEMPOS <ul style="list-style-type: none"> • ICP primeiro • Cirurgia segundo 	<ul style="list-style-type: none"> • Útil em caso de síndromes coronarianas agudas quando a lesão culpada não for a ADA • Enxertos podem ser realizados em caso de falência da ICP 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior risco de sangramento durante a cirurgia; • Maior risco de trombose dos <i>stents</i> causado por resposta inflamatória decorrente da cirurgia

ICP = intervenção coronária percutânea; ADA = artéria descendente anterior; ACD = artéria coronária direita;

ACX = artéria circunflexa; ATIE = artéria torácica interna esquerda; DAPT = terapia antiplaquetária dupla.

A literatura evidencia que aproximadamente 3.000 pacientes foram submetidos a procedimentos híbridos para a revascularização miocárdica, sendo a maioria em estudos retrospectivos e com análises pareadas em comparação à cirurgia de revascularização convencional⁵⁴. Os resultados do presente estudo são condizentes com os da literatura atual disponível em relação a desfechos clínicos; no entanto, apresentamos uma coorte randomizada e com acompanhamento médio mais longo (802 dias), permitindo uma análise consistente também sobre a eficácia do procedimento híbrido. A primeira metanálise dedicada à avaliação dessa estratégia de tratamento foi publicada em 2014 e não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre as técnicas de revascularização em relação a desfechos como mortalidade, infarto agudo do miocárdio e revascularização não planejada ao término de doze meses de acompanhamento clínico⁵², resultados condizentes com outra metanálise mais recente, que também evidenciou taxas de mortalidade semelhantes entre os grupos cirúrgico (1,8%) e híbrido (1,7%)⁵⁵. Sardar et al.⁵⁶, em metanálise mais robusta com dados de oito estudos (sete retrospectivos e um randomizado) e 2.245 pacientes, não constataram diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de eventos cardiovasculares maiores (morte, IAM e AVC) entre os grupos híbrido (3,6%) e cirúrgico (5,4%). Nesse mesmo estudo, em comparação à cirurgia, os pacientes submetidos à revascularização híbrida apresentaram taxas similares de mortalidade global (RC 0,85; IC95%: 0,38-1,88), IAM (RC, 0,72; IC95%: 0,31-1,64), AVC (RC, 0,53; IC95%: 0,23-1,20) e nova revascularização (RC, 1,28; IC95%: 0,58-2,83). Panoulas et al.⁵⁷ publicaram, em 2015, dados interessantes evidenciando que a revascularização

híbrida em um tempo era a estratégia mais frequentemente adotada, com idade média de 60 anos, maioria de pacientes do sexo masculino, com diabetes *mellitus* e função ventricular esquerda preservada. De forma geral, a população incluída nos estudos apresentava estratificação de risco pelo EuroScore e STS mais baixa e perfil de complexidade angiográfica (escore SYNTAX), variando de intermediário a alto (22.3 a 33.5), com taxas de mortalidade não uniformes (0% a 22.3% no grupo com escore SYNTAX mais elevado). Em nosso estudo, a mortalidade, ao final de dois anos de acompanhamento, foi 5% no grupo híbrido, sem óbito no grupo controle, com a população estratificada como de baixo risco cirúrgico pelo EuroScore e escore SYNTAX (média) de moderado a elevado, tanto no grupo híbrido quanto no cirúrgico, 1% [IQ 0,69%-1,4%] vs. 1,06% [IQ 0,88%-1,58%] $p=0,380$ e $28,3 \pm 4,7$ vs. $29 \pm 4,3$ $p=0,601$, respectivamente. Leacche et al.⁵⁸ publicaram, em análise retrospectiva e não randomizada (trinta dias de acompanhamento clínico), a incidência de desfecho composto por mortalidade global, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e revascularização do vaso alvo entre pacientes submetidos à revascularização híbrida *versus* convencional, de acordo com a estratificação pelo EuroScore e pelo escore SYNTAX. A incidência do desfecho primário nos pacientes com ambos os escores elevados foi maior no grupo híbrido (30% vs. 5%; $p=0,015$), enquanto sobrevida livre de óbito foi maior nos pacientes submetidos à estratégia cirúrgica (100% vs. 77%; $p=0,003$). Da mesma forma, independentemente do valor do EuroScore, a taxa de mortalidade em pacientes com SYNTAX alto também foi elevada (22%). No entanto, os dados da literatura são controversos, já que Shen et al.⁵⁹ não demonstraram diferença em mortalidade entre as estratégias quando o escore SYNTAX foi igual ou superior

a 30, em acompanhamento clínico de três anos. O mesmo autor revelou que, em relação à revascularização do vaso alvo, as taxas foram mais altas nos pacientes submetidos à estratégia híbrida em comparação à cirurgia convencional. Apenas dois estudos^{60,61} relataram acompanhamento angiográfico, com incidência de reestenose binária e trombose de *stents* de 9% a 13% e 2,2% a 3,7%, respectivamente, utilizando *stents* farmacológicos de primeira geração, dados semelhantes aos nossos, com taxas de 12,3% e 2,5% respectivamente. O estudo POL-MIDES (*Prospective Randomized Pilot Study Evaluating the Safety and Efficacy of Hybrid Revascularization in Multivessel Coronary Artery Disease*)⁶² foi o primeiro ensaio clínico randomizado publicado, comparando 200 pacientes consecutivos, submetidos à estratégia híbrida (cirurgia minimamente invasiva associada à ICP com *stents* farmacológicos de segunda geração) *versus* cirurgia de revascularização miocárdica convencional. Em termos de dados populacionais e características dos procedimentos, o POL-MIDES se assemelha aos dados do presente estudo, com exceção da não obrigatoriedade de os pacientes apresentarem doença obstrutiva nos três territórios coronarianos, taxa considerável de conversão para cirurgia convencional (6,1%), do escore SYNTAX mais baixo e taxas de revascularização completa abaixo de 80%, além de insucesso nas angioplastias em 2% dos casos por dificuldades técnicas. No mais longo período de acompanhamento clínico já publicado (cinco anos), não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao desfecho primário de mortalidade global (híbrido: 6,4% vs. cirúrgico: 9,2%; $p = 0,69$), assim como IAM (4,3% vs. 7,2%; $p = 0,30$), revascularização não planejada (37,2% vs. 45,4%; $p = 0,38$) e AVC (2,1% vs. 4,1%; $p = 0,35$). É interessante destacar a incidência do desfecho composto de eventos

cardiovasculares maiores (45,2% vs. 53,4%; $p = 0,39$), elevada principalmente às custas de alta taxa de revascularização do vaso alvo que, apesar de não estatisticamente significativa, foi maior no grupo cirúrgico.

Quanto aos desfechos secundários, no presente estudo, também não houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de novos episódios de sangramento com necessidade de hemotransfusão e tempo de hospitalização, quando comparamos ambas as estratégias. Em contrapartida, a metanálise publicada por Sardar et al.⁵⁶ apresentou resultados distintos, com menores de taxas de hemotransfusão (RC 0.29; IC95%: 0,14-0,59) e tempo de hospitalização (média -1,20 dias; IC95%: 1,52 para -0,88 dias) no grupo híbrido. Essa diferença na taxa de hemotransfusões provavelmente se deu pela característica conservadora e bem definida em relação a esse tema na UTI do InCor e publicada na literatura por Hajjar et al.^{63,64}. A questão do tempo de permanência hospitalar em nosso estudo não ter sido menor no grupo híbrido ocorreu, provavelmente, pelo fato de termos realizado os procedimentos de forma estagiada, e o tempo entre eles ter sido mais alto por motivos como manutenção dos drenos torácicos, elevações nos valores de creatinina e questões logísticas inerentes ao serviço.

Os potenciais benefícios clínicos da revascularização miocárdica híbrida sobre a técnica cirúrgica convencional ainda não foram comprovados com dados robustos da literatura. Esta estratégia parece ser factível de realização em um subgrupo específico da população, embora existam aspectos técnicos e logísticos a esclarecer⁶⁵⁻⁶⁷.

A principal limitação deste estudo piloto é o número baixo de pacientes incluídos, não permitindo que seus resultados sejam aplicados de forma

generalizada na população, mas somente como gerador de hipóteses. Questões como população ideal a ser selecionada para tratamento de revascularização híbrida e logísticas, principalmente a maneira de realizar essa estratégia são pontos cruciais para obtermos resultados mais consistentes e de possível traslado para a prática clínica diária.

7 Conclusão

Nesse estudo piloto, a revascularização miocárdica híbrida (realizada em 2 tempos distintos e com enxerto de artéria torácica interna esquerda por minitoracotomia) mostrou-se factível porém associada a taxas crescentes de eventos cardiovasculares adversos ao longo de 2 anos de seguimento, ao passo que o grupo controle, tratado com cirurgia tradicional, mostrou-se com baixa incidência de complicações maiores no mesmo período de tempo. Esses resultados sugerem a necessidade de futuros estudos que visem otimizar e melhor avaliar o desempenho clínico da abordagem híbrida de revascularização miocárdica.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP 3899/13 1024
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA HÍBRIDA VERSUS CIRÚRGICA EM PACIENTES COM DOENÇA ATROSCLERÓTICA CORONÁRIA MULTIARTERIAL: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO

Pesquisador Responsável: Luiz Augusto Ferreira Lisboa **Versão:** 3

Pesquisador Executante: Marco Antonio Praça Oliveira **CAAE:** 00552413.7.0000.0068

Co-autores: Pedro Alves Lemos Neto, Paulo Soares, Silvio Zalc, Luís Alberto Oliveira Dallan, Luiz Antonio Machado César, Filomena Galas, Ludhmila Abrahão Hajjar, José Otávio Costa Auler Jr. Fabio B. Jatene, Roberto Kalil Filho

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa

Instituição: HCFMUSP

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10454

Número do Parecer: 952.681

Data da Relatoria: 11/02/2015

Apresentação do Projeto: Solicitação da inclusão como pesquisador executante no subprojeto intitulado "OCORRÊNCIA DE EVENTOS CLÍNICOS TARDIOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO HÍBRIDA VERSUS CIRÚRGICA MEDIANTE A APLICAÇÃO DO ESCORE DE SYNTAX, do aluno Vinícius Borges Cardozo Esteves para fins de tese de doutorado, tendo como orientador o Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

Objetivo da Pesquisa: Solicitação da inclusão do aluno de Doutorado Vinícius Borges Cardozo Esteves

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Sem riscos adicionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Solicitação da inclusão do aluno de Doutorado Vinícius Borges Cardozo Esteves com inclusão de subprojeto específico

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Ciência da inclusão do aluno de Doutorado Vinícius Borges Cardozo Esteves no Projeto.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP:: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

São Paulo, 23 de Fevereiro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

03/03/15

Fabiana

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA HÍBRIDA VERSUS CIRÚRGICA EM PACIENTES COM DOENÇA ATÉROESCLERÓTICA MULTIARTERIAL: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO.

PESQUISADOR: Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa

CARGO/FUNÇÃO: Médico Cirurgião Cardiovascular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 70212

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR

PESQUISADOR: Marco Antonio Praça Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Médico Cirurgião Cardiovascular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 105.317

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Cinco anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O Sr.(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre operação do coração e dilatação dos vasos coronários com os "stents" (molas de metal).

O objetivo deste estudo é provar a segurança do procedimento híbrido (combinado) de cirurgia de revascularização do miocárdio. O Sr.(a) será submetido à operação de revascularização do miocárdio (pontes de safena) feita de rotina ou através de um procedimento híbrido, o qual consiste em uma minitoracotomia mediana e realização de uma ponte de artéria mamária esquerda para a artéria descendente anterior com ou sem o auxílio de circulação extracorpórea (máquina coração-pulmão) e, dentro do período de no máximo um mês, a colocação de um ou mais "stents" pela artéria da perna, nos outros vasos coronarianos, os quais precisam de dilatação. Ambos os procedimentos, seja a forma híbrida ou convencional serão realizados no centro cirúrgico e no laboratório de hemodinâmica do INCOR-HCFMUSP. Todos os exames, sanguíneos e radiológicos, serão os mesmos utilizados rotineiramente no INCOR quando um paciente é submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio. Os riscos e os desconfortos esperados para os pacientes são os mesmo da cirurgia convencional. O Sr.(a) será sorteado para operar de forma convencional ou para operar com uma menor abertura do tórax (peito) e depois colocar os "stents". A suas chances de ser sorteado para a nova técnica é de 2:1.

EU TENHO QUE PARTICIPAR?

Cabe a você decidir se deseja ou não participar deste estudo. Mesmo que decida não participar do estudo, você não será prejudicado de forma alguma, incluindo o tratamento médico e os cuidados a que tem direito de receber. Se você decidir participar, precisará assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se decidir participar, ainda assim, é livre para desistir dos tratamentos e/ou avaliações do estudo a qualquer momento. Isso não irá afetar o tratamento padrão que recebe.

Se decidir por deixar de participar completamente do estudo, será recomendado que você faça todos os procedimentos de descontinuação do estudo que seu Médico Responsável do Estudo considerar necessário. Nenhum contato relacionado ao estudo ou coleta de dados ocorrerá a partir deste momento, com exceção da informação sobre sua condição de saúde, a qual será coletada de fontes publicamente disponíveis no encerramento do estudo (verificação através de um vizinho seu, registro de óbito, civil ou por correio). Isto será feito porque este é um tipo de estudo, onde essa informação, será muito importante ao término deste trabalho, para que um resultado correto seja obtido.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR?

Pode ser que, se o Sr.(a) for sorteado para a operação combinada, o Sr.(a) irá se recuperar mais rápido do que a operação convencional, podendo voltar a exercer suas atividades normais. Embora ter que realizar um cateterismo possa trazer complicações, essas hoje em dia, tem uma chance muito pequena de ocorrer. Este cateterismo não será feito caso o Sr.(a) seja sorteado para a cirurgia convencional.

O QUE ACONTECERÁ CASO NOVAS INFORMAÇÕES SE TORNEM DISPONÍVEIS?

Você será informado sobre qualquer informação nova disponível sobre o tratamento combinado que possa influenciar em sua decisão de continuar no estudo.

QUAIS SÃO OS CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO?

Você, não terá nenhum custo com o tratamento em estudo, com as consultas ao seu Médico do Estudo, AAS, clopidogrel (caso seja necessário), testes de laboratório e exames de imagem relacionados ao estudo.

COMO SERÃO USADOS OS MEUS DADOS PESSOAIS?

O Médico do Estudo e sua equipe irão garantir a confidencialidade de seus Dados do Estudo, de acordo com a legislação brasileira em vigor.

Você tem o direito de solicitar as informações sobre seus Dados de Estudo que são mantidos pelo Médico do Estudo. Você também tem o direito de solicitar que quaisquer erros em tais dados sejam corrigidos. Se você deseja fazer uma solicitação, por favor, contate o Médico do Estudo, o qual poderá ajudá-lo, se for necessário.

Trata-se de estudo, no qual, procuramos confirmar a hipótese de que uma cirurgia minimamente invasiva, no caso a cirurgia híbrida, pode levar a uma recuperação pós-operatória e retorno para as atividades regulares em um menor tempo e com menos sofrimento para o paciente.

Garantimos que, em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 2º andar sala 11 CEP 05403-900 - São Paulo/SP, Telefone(s) (11) 2661-5014. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 ou no e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

É seu o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores e não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Nós pesquisadores nos comprometemos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Procedimento Híbrido versus Revascularização do Miocárdio completa em pacientes com doença aterosclerótica multiaarterial: avaliação da morbidade, mortalidade pós-operatória e do seguimento clínico em estudo prospectivo e randomizado

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

[illegible]

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do pesquisador

9 Referências

-
1. World Health Organization. *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: WHO; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 2. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008.
 3. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization – things may not be as they seem. *N Engl J Med*. 2005;352:2235-7.
 4. Swaminathan M, Morris RW, De Meyts DD, Podgoreanu MV, Jollis JG, Grocott HP, et al. Deterioration of regional wall motion immediately after coronary artery bypass graft surgery is associated with long-term major adverse cardiac events. *Anesthesiology*. 2007;107:739-45.
 5. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
 6. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1008-15.
 7. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314:1-6.

8. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Szmitko PE, Badiwala MV, Bonneau D, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery: Fundamentals for the clinical cardiologists. *Circulation*. 2004; 109:1206.
9. Oliveira SA, Lisboa LA, Dallan LA, Rojas SO, Poli de Figueiredo LF. Minimally invasive single-vessel coronary artery bypass with the internal thoracic artery and early postoperative angiography: Midterm results of a prospective study in 120 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:505.
10. Resano FG, Kapetanakis EI, Hill PC, Haile E, Corso PJ. Clinical outcomes of low-risk patients undergoing beating-heart surgery with or without pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20:300-6.
11. Ascione R, Nason G, Al Ruzzeh S, et al. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:2020-5.
12. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, Nette AF, Wijeyesundera DN, Beattie WS, et al. Renal Dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2148-53.
13. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization. *Circulation*. 2012;125:2827-35.

-
14. Feit F, Brooks MM, Sopko G, Keller NM, Rosen A, Krone R, et al. Long-term clinical outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation registry: comparison with the randomized trial. BARI Investigators. *Circulation*. 2000;101:2795-802.
 15. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121:2645-53.
 16. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
 17. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, White AJ, Doctor N, Schapira J, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol*. 2011;107:360-6.
 18. Kim YH, Park DW, Kim WJ, Lee JY, Yun SC, Kang SJ, et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *J Am Cardiol Intv*. 2010;3:612-23.
 19. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.

-
20. Pandya S, Young-Hak K, Meyers S, Davidson C, Flaherty J, Park D-W, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:602-11.
 21. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961-72.
 22. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation.* 2012;125(23):2873-91.
 23. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet.* 2012 Apr 14;379(9824):1393-402.
 24. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Jonetzko P, Ohlinger A, Ruetzler E, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization using totally endoscopic left internal mammary artery bypass grafting and placement of rapamycin eluting stents in the same interventional session: The COMBINATION pilot study. *Cardiology.* 2008;110:92-5.
 25. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization. *Lancet.* 1996;947:757-8.

-
26. Simoons ML. Myocardial revascularization-bypass surgery or angioplasty? *N Engl J Med*. 1996;335:275-7.
 27. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial: ATLANTIC Investigators. Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison. *Lancet*. 1999;354:885-90.
 28. Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA,, et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:540-9.
 29. Gasior M, Zembala MO, Tajstra M, Filipiak K, Gierlotka M, Hrapkowicz T, et al. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Inter*. 2014;7:1277-83.
 30. Gosev I, Leacche M. Hybrid coronary revascularization. The future of coronary artery bypass surgery or an unfulfilled promise? *Circulation*. 2014;130:869-71.
 31. Diegeler A. Hybrid coronary revascularization. The best of 2 worlds? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68:366-7.

-
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Zembala MO, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
 33. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-49.
 34. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
 35. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.
 36. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
 37. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.

-
38. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
 39. Mack MJ. Perspectives on minimally invasive coronary artery surgery: current assessment and future directions. *Int J Cardiol*. 1997;62(Suppl 1):S73-9.
 40. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:2610-42.
 41. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335:217-25.
 42. BARI Investigators. The final 10 year follow up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1600-6.
 43. CASS Principal Investigators and Their Associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939-50.
 44. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1903-13.

-
45. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, Andreotti F, Kowalewski M, Kandzari DE, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ*.2013;347:f6530.
 46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
 47. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:93-101.
 48. Sabik JF III, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:544-51.
 49. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291:1841-9.
 50. Cho KR, Jeong DS, Kim KB. Influence of vein graft use on postoperative 1-year results after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:718-23.
 51. Desai ND, Naylor CD, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, et al. Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: insight from a randomized trial. *Circulation*. 2007;115:684-91.

-
52. Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, Halkos ME, Puskas JD, Thourani VH, et al. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2014;130:872-9.
 53. Saha T, Naqvi SY, Goldberg S. Hybrid revascularization: a review. *Cardiology*, 2018;140(1):25-44.
 54. Leacche M, Zhao DX, Umakanthan R, Byrne JG. Do hybrid procedures have proven clinical utility and are they the wave of the future? Hybrid procedures have no proven clinical utility and are not the wave of the future. *Circulation*. 2012;125:2504-10.
 55. Reynolds AC, King N. Hybrid coronary revascularization versus conventional coronary artery bypass grafting: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11941.
 56. Sardar P, Kundu A, Bischoff M, Chatterjee S, Owan T, Nairooz R, et al. Hybrid Coronary Revascularization Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018 91:203–212 .
 57. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid coronary revascularization. Promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:85-97.
 58. Leacche M, Byrne JG, Solenkova NS, Reagan B, Mohamed TI, Fredi JL, et al. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and euroSCORE. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):1004-12.

-
59. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3 year follow up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2525-33.
 60. Kiaii B, McClure RS, Stewart P, Rayman R, Swinamer SA, Suematsu Y, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularization with long-term angiographic follow up. *J Thoraci Cardiovasc Surg*. 2008;136:702-8.
 61. Adams C, Burns DJ, Chu MW, Jones PM, Shridar K, Teefy P, et al. Single stage hybrid coronary revascularization with long term follow up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:438-42.
 62. Tajstra M, Hrapkowicz T, Hawranek M, Filipiak K, Gierlotka M, Zembala M, et al. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(9):847-52.
 63. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(14):1559-67.
 64. Hajjar LA, Auler Junior JO, Santos L, Galas F. Blood tranfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):507-24.
 65. Gosev I, Leacche M. Hybrid coronary revascularization. The future of coronary artery bypass surgery or an unfullfilled promise? *Circulation*. 2014;130:869-71.

-
66. Diegeler A. Hybrid coronary revascularization. The best of 2 worlds? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68:366-7.
 67. Nusca A, Montone RA, Sticchi A, Melfi R, Ricottini E, Celestini A, et al. The hybrid strategy for complete myocardial revascularization in the frail elderly patient. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11):33-8.